

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H.P. Wolff)

**GRÖSSE UND FUNKTION DER MILZ
BEI LYMPHOGRANULOMATOSE UND SARKOMBILDENDEN
ERKRANKUNGEN DES RES**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Arngard von Winterfeld
geb. in Berlin

Mainz 1971

1972

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H.P. Wolff)

**GRÖSSE UND FUNKTION DER MILZ
BEI LYMPHOGRANULOMATOSE UND SARKOMBILDENDEN
ERKRANKUNGEN DES RES**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Arngard von Winterfeld

geb. in Berlin

Mainz 1971



Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Prof. Dr. A. Mayet

Prof. Dr. J. Fischer

Prof. Dr. H.P. Wolff

2. Mai 1972

I. Einleitung

A. Größe der Milz

Die Größe der normalen Milz ist, wie Hellmann, McCormick und Kashgarian in ihren Arbeiten gezeigt haben, alters- und konstitutionsabhängig. Sie schwankt nach der Arbeit von McCormick und Kashgarian zwischen ca. 110 bis 130 g $\pm$ 50 g. Hellmann kam anhand seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß das Milzgewicht bis zum 20. - 30. Lebensjahr zunimmt und dann konstant bleibt bis nach dem 50. Lebensjahr.

Die gleichen Verhältnisse gelten für die rote Pulpa. Bei der weißen Pulpa erfolgt die Involution gleich nach Erreichung ihrer maximalen Größe.

Der Anteil des Bindegewebes hingegen nimmt fortlaufend zu.

Klinisch ist die normal große Milz auf Grund ihrer topographischen Lage im allgemeinen nicht nachweisbar. Bei der Perkussion kann durch Meteorismus oder Lungenemphysem die Dämpfung ganz verschwinden. Auch die Palpation ist insbesondere bei Adiposites und straffen Bauchdecken unsicher, so daß selbst große Milzen häufig nicht getastet werden.

In umfangreichen Untersuchungen hat Fischer durch die objektive Untersuchungsmethode der Milzszintigraphie gezeigt, in welchem Maße mit der Palpation eine Vergrößerung der Milz überhaupt aufgedeckt werden kann.

Bei einem unausgesuchten Krankengut - vorwiegend interner Erkrankungen - ergab sich bei 4078 Patienten durch Vergleich des Palpationsbefundes mit dem szintigraphisch ermittelten Gewicht folgendes Ergebnis: 29 % der vergrößerten Milzen konnten palpiert werden. 71 % entzogen sich dem klinischen Nachweis. Abb.: 1

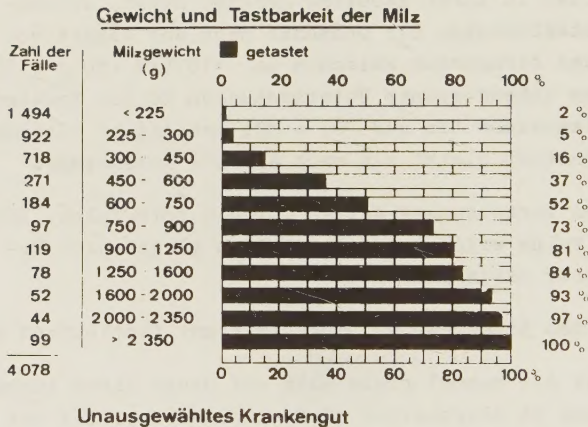


Abb. 1

Bei diesen Ergebnissen kam der Palpationsbefund zustande durch die von zwei Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführte Palpation. Die Milz galt jeweils als getastet, wenn einer der beiden Untersucher sie getastet hatte.

Über die Ermittlung der Milzgröße anhand des Szintigramms s. Kapitel III.

B. Funktion der Milz

Aus dem histologischen Aufbau der Milz, der Aufteilung in rote Pulpa und weiße Pulpa, ergibt sich die enge Verknüpfung von Funktion und Struktur der Milz.

Nach Grundmann hat die Milz folgende Funktionen:

1. Bildung von Lymphozyten; 2. Blutspeicherung;
3. Abgabe von humoralen Stoffen an das Blut, welche die Proliferation der blutbildenden Systeme hemmen soll;
4. parenterale Verdauung von Eiweiß; 5. Zerstörung von Blutzellen und Entfernung von Eisengranula.

Bisher war es nur möglich, sich indirekt durch die Folgen einer Milzbeteiligung bei Erkrankungen oder auf blutigem Wege ein Bild über die Funktion der Milz zu machen.

Durch die Anwendung von ⁵¹Cr-markierten, wärmealterierten Erythrozyten bei der Szintigraphie ist es möglich, neben der Darstellung der Milz auch ein bestimmtes funktionelles Verhalten des Organs zu prüfen und quantitativ zu erfassen.

Es hat sich im Verlauf der Untersuchungen gezeigt, daß häufig bereits frühzeitig feingewebliche Veränderungen der Milz auftreten. Diese Veränderungen entziehen sich meist - wie die Untersuchungen von Fischer und Wolf ergaben - der histologischen Interpretation. Vielfach liefert aber das Funktionsbild den ersten objektiv faßbaren Hinweis auf eine schwere Erkrankung.

C. Aufgabenstellung

Die Untersuchung erstreckt sich auf 5 Krankheitsbilder; Lymphogranulomatose, Retothelsarkom, Retikulose, Lymphosarkom und Morbus Brill Symmers. Ziel dieser Arbeit ist es, darzustellen, wie sich Größe, Tastbarkeit und Funktion der Milz im Verlaufe der abgegebenen Erkrankungen verhalten und wie die Therapie die Größe beeinflußt. Ferner soll ein Vergleich vorgenommen werden zwischen dem Verhalten dieser Werte mit einigen, für die Krankheitsbilder klinisch bedeutungsvollen, Laborwerten.

II. Krankengut

A. Lymphogranulomatose

1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei einem Krankengut von 74 histologisch gesicherten Patienten, davon 53 Männer (71,6 %) und 21 Frauen, ergab sich, wie Abb. (2) zeigt, bei der Altersverteilung ein Erkrankungsgipfel zwischen dem 20. - 40. Lebensjahr. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 35,1 Jahren (für Frauen 35,4 Jahre, für Männer 35,0 Jahre). Das jüngste Manifestationsalter lag bei 14, das älteste bei 72 Jahren.

Die prozentuale Verteilung auf die Geschlechter bei unseren Lymphogranulomatosepatienten entspricht in etwa den Ergebnissen von Ultmann (52), der einen Anteil des männlichen Geschlechts von 58 - 66 % fand. Ähnlich liegen auch die Untersuchungsergebnisse von Wildner und Eckert (56).

2. Durchschnittliche Beobachtungszeit

Von den untersuchten 74 Patienten waren bei Arbeitsabschluß 27 verstorben. Ihre durchschnittliche Überlebenszeit betrug 42 Monate. Es handelte sich dabei um 21 Männer und 6 Frauen, deren Krankheitsdauer nur um wenige Monate differierte. Diese für unser Patientengut sich ergebenden Werte entsprechen in etwa denen von Heilmeyer einerseits und Groß-Zach-Schulten andererseits angegebenen Werten (26; 31).

Die Abb. (3) gibt die Überlebenszeit in einer graphischen Darstellung wieder. Die schwarzen Felder beziehen sich auf die verstorbenen, die weißen auf die zum Zeitpunkt des Untersuchungsabschlusses noch lebenden Patienten. Als Beginn der Erkrankung bei unseren Berechnungen wurde jeweils der Zeitpunkt angesetzt, an welchem mit Sicherheit die ersten auf die Lymphogranulomatose beziehbaren Symptome auftraten.

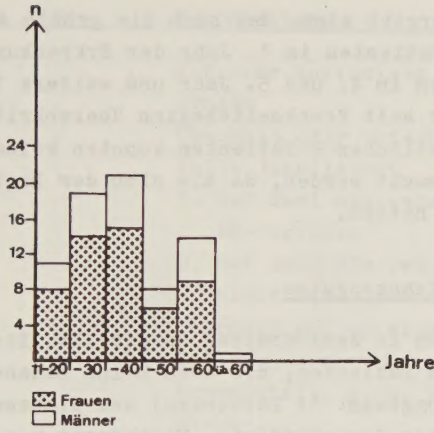


Abb. 2: Alters- und Geschlechtsverteilung
bei 74 Patienten mit M. Hodgkin
n = Zahl der Fälle

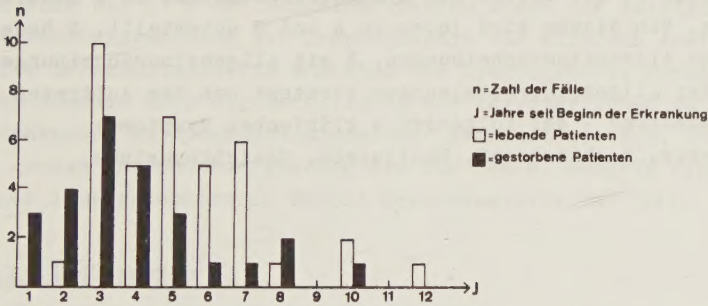


Abb. 3: Beobachtungszeit der Hodgkinpatienten

Aus der Abbildung ergibt sich, daß sich die größte Anzahl der noch lebenden Patienten im 3. Jahr der Erkrankung befanden. 12 Patienten im 4. und 5. Jahr und weitere 15 Patienten das 5. Jahr seit Krankheitsbeginn überschritten hatten. Von den restlichen 9 Patienten konnten keine Verlaufskontrollen gemacht werden, da sie sich der Beobachtung der Klinik entzogen hatten.

3. Aufteilung des Krankengutes

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe umfaßte jene Patienten, die noch keine Behandlung erhalten hatten (insgesamt 54 Patienten) und die zweite Gruppe jene mit einer Vorbehandlung. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit wurde bei jedem Patienten die Stadienzugehörigkeit festgelegt. Die Stadieneinteilung erfolgte nach den Vorschlägen von Kaplan (39, 20).

Diese Einteilung ist sowohl von Bedeutung für die Wahl der Therapie, für die Prognose, als auch für die wissenschaftliche Auswertung.

Kaplan et al. teilen die Lymphogranulomatose in 4 Stadien ein. Von diesen wird jedes in A und B unterteilt. A bedeutet ohne Allgemeinerscheinungen, B mit Allgemeinerscheinungen. Unter Allgemeinerscheinungen versteht man das Auftreten von mindestens 2 der folgenden 4 klinischen Symptome: Fieber, Nachtschweiß, Hautjucken, Gewichtsverlust.

<u>Stadium</u>	<u>Beschreibung</u>
I	Auf eine anatomisch Lk-region begrenzt
II	Oberhalb <u>oder</u> unterhalb des Zwerchfells lokalisiert 1. auf zwei anatomisch benachbarte Lk-regionen 2. auf mehr als zwei oder zwei nicht benachbarte Regionen
III	Oberhalb <u>und</u> unterhalb des Zwerchfells
IV	Organbefall, z. B. Lunge, Leber, Niere ...

Bei dieser Einteilung wird die Milz wie ein Lymphknoten betrachtet.

Neben den klinischen Befunden sind für die Stadieneinteilung die Milzszintigraphie und die Lymphographie von entscheidender Bedeutung.

Weißleder und Stops haben in ihren Untersuchungen gezeigt, daß sich bei 51 % der Hodgkinpatienten durch die zusätzliche Untersuchungsmethode der Lymphographie das klinisch ermittelte Krankheitsstadium änderte. Die Lymphographie ermöglicht eine Aussage über die Beteiligung der retroperitonealen Lymphknoten am lymphogranulomatösen Krankheitsprozeß, da sich in großen Untersuchungsreihen ein für den M. Hodgkin typischer lymphographischer Befund herausgestellt hat (54).

B. Retikulosarkom

1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei einem Krankengut von 21 Patienten im Alter zwischen 15 und 70 Jahren lag bei 11 Männern und 10 Frauen das durchschnittliche Erkrankungsalter bei 44 Jahren. In Abb. (4) zeigt sich ein Erkrankungsgipfel zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr. Dabei ist kein nennenswerter Unterschied in bezug auf die Geschlechter zu erkennen.

2. Durchschnittliche Beobachtungszeit

Für die 15, zum Zeitpunkt des Untersuchungsabschlusses, verstorbenen Patienten lag die durchschnittliche Krankheitsdauer bei 20,9 Monaten. Die Schwankungsbreite reichte von 5 Monaten bis zu 4 Jahren und 5 Monaten. In Abb. (5) ist die Überlebenszeit der verstorbenen (dunkle Säule) neben die der noch lebenden Patienten (weiße Säule) gestellt. Die Verhältnisse bei unserem Patientengut entsprechen in etwa den von Jackson und Parker erhobenen Befunden (38).

3. Ausgangspunkt der Erkrankung

Von den 21 Patienten traten die Primärsymptome bei 16 im Mund-, Rachen- und Halsbereich auf. Davon achtmal in den Halslymphknoten und je einmal im Nacken, Oberkiefer, Unterkiefer, Tonsillen, je zweimal am Zungengrund und im Epipharynx. Bei den restlichen 5 Patienten traten die Primärsymptome je einmal multilokal, im Mediastinum, im Sternum, in der Rückenmuskulatur und in der Gallenblase auf. Die Diagnose wurde jeweils auf Grund des klinischen und histologischen Befundes gestellt.

C. Retikuloze

Ein Fall von Retikuloze befand sich im Untersuchungszeitraum unter unseren Patienten. Es handelte sich um einen Mann von 58 Jahren bei Erstmanifestation der Erkrankung. Die Primärsymptome traten im Halsbereich auf.

D. Lymphosarkom

Zu diesem Krankheitsbild konnten Beobachtungen an 4 Patienten gemacht werden. Es handelte sich um je 2 Frauen und Männer. Das Erkrankungsalter war 47, zweimal 62 und einmal 69 Jahre.

Die Erstmanifestation war je einmal am Unterkiefer, Submandibularloge, Leiste und Darm.

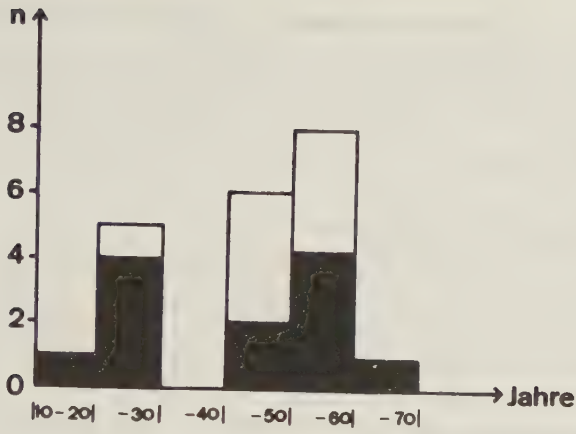


Abb. 4: Altersverteilung beim Retikulosarkom

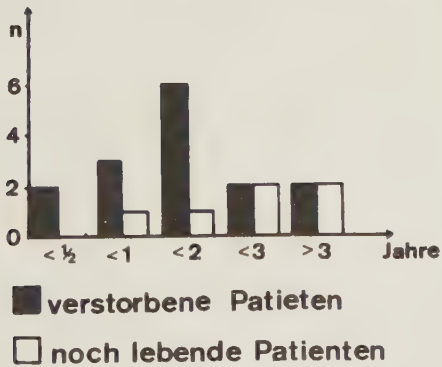


Abb. 5: Krankheitsdauer beim Retikulosarkom

Die Krankheitsdauer war bei 2, zum Zeitpunkt des Untersuchungsabschlusses, verstorbenen Patienten 2 Jahre und 8 Monate bzw. 3 Jahre und 8 Monate. Die übrigen Patienten befanden sich zum angegebenen Zeitpunkt im 2. bzw. 3. Jahr der Erkrankung und waren beide in gutem Allgemeinzustand.

E. Morbus Brill Symmers

Vier Patienten dieses Krankheitsbildes standen unter den oben angegebenen Gesichtspunkten in unserer Beobachtung. Es handelte sich um 3 Männer und 1 Frau, im Alter von 51, 54, 64 und 70 Jahren. 3 Patienten lebten noch zum Zeitpunkt des Untersuchungsabschlusses. Je einer im 3., 5. und 6. Jahr der Erkrankung. Ein Patient war nach 5-jähriger Krankheitsdauer gestorben, bei ihm hatte sich präfinal das Blutbild einer lymphatischen Leukämie gezeigt.

III. Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz

Zur szintigraphischen Darstellung eines Organs ist eine möglichst selektive Anreicherung in demselben notwendig.

Da bisher keine Verbindung bekannt ist, die sich spezifisch in der Milz anreichert, bedient man sich bei der Szintigraphie dieses Organs eines Umweges: die szintigraphische Darstellung der Milz erfolgt mit Hilfe von radioaktiv markierten und künstlich geschädigten Erythrozyten. Zur Markierung wird meist radioaktives Chrom ($\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$) verwendet. Die künstliche Schädigung erfolgt durch eine dosierte thermische Einwirkung:

Erwärmt man menschliche Erythrozyten 20 Minuten lang auf $49,5^\circ\text{C}$, so erleiden sie eine Reihe von Veränderungen, deren wesentlichste darin besteht, daß die roten Blutkörperchen ihre normale plastisch-elastische Eigenschaft verlieren; nach Injektion in die Blutbahn werden diese Zellen im retikulären Maschenwerk der roten Pulpa der Milz festgehalten. Werden die Präparationsbedingungen bei der Markierung und Wärmealteration sorgfältig beachtet, so sind ca. 98 % der injizierten Radioaktivität zellulär gebunden. Das Verhalten der Radioaktivität spiegelt somit weitgehend das Verhalten der Zellen wieder.

Der Verlauf der Blutaktivität nach Injektion von ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten zeigt im Normalfall einen typischen biphasischen Verlauf, der sich mathematisch durch die Summe zweier Exponentialfunktionen darstellen läßt. Bei der Auftragung der Meßergebnisse im halblogarithmischen Maßstab ergibt sich damit eine Überlagerungskurve aus zwei Geraden. Beide Funktionen lassen sich bei dieser Darstellung leicht graphisch voneinander trennen: Da die rasch verschwindende Komponente sehr schnell abklingt, bleibt nach längerer Meßdauer nur die langsamer eliminierte Komponente übrig. Verlängert man diese graphisch zum Zeitpunkt 0 hin, so kann man sie von der Gesamtkurve subtra-

hieren und erhält dann die rasche Komponente allein, die im halblogarithmischen Maßstab ebenfalls eine Gerade bildet.

Setzt man die Gesamtaktivität im Maximum = 100 %, so findet man, daß die beiden Teilfunktionen bei der graphischen Zerlegung im Normalfall 70 bis 80 % (rasche Komponente) und 20 bis 30 % (langsame Komponente) einnehmen. Dies stimmt mit dem prozentualen Anteil an Sphärozyten und Erythrozytenfragmenten an den wärmealterierten Erythrozyten überein. Dies läßt den Schluß zu, daß die Sphärozyten rasch, die Fragmente langsamer aus dem Blut eliminiert werden. Da man gleichzeitig im Normalfall einen raschen Anstieg der Aktivität in der Milz beobachtet, der mit gleicher Halbwertszeit erfolgt wie die Extraktion der Sphärozyten aus dem Blut, so ergibt sich, daß beim Milzgesunden etwa 65 bis 75 % der injizierten Aktivität in der Milz sequestriert werden.

In pathologischen Fällen bemerkt man häufig bei der Zerlegung der Bluteliminationskurve, daß nicht mehr 65 bis 75 %, sondern erheblich weniger Aktivität rasch aus dem Blut eliminiert werden. Dies kann bis zum Verschwinden der raschen Komponente gehen. Obwohl auch in diesen Fällen häufig eine gute Akkumulation von Aktivität in der Milz eintritt, kann man jedoch aus der Beobachtung der Blutaktivität folgern, daß die Sphärozyten nur noch teilweise durch den üblichen Extraktionsmechanismus in der Milz aufgenommen werden, wobei die Verminderung der Abnahme des prozentualen Anteils an der Bluteliminationskurve entspricht (Abb. 6).

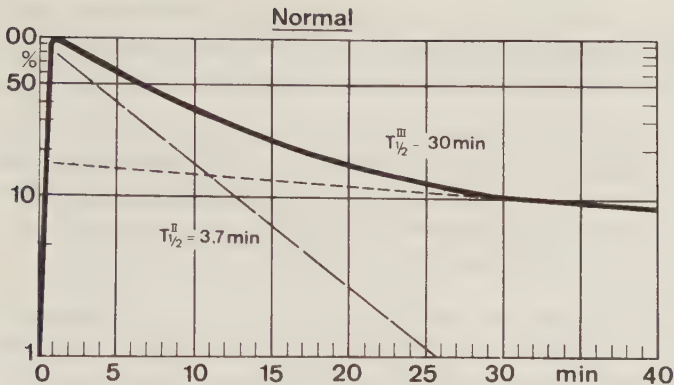


Abb. 6: Verlauf der Radioaktivität im Blut nach Injektion von ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten. Darstellung im halblogarithmischen Maßstab und Zerlegung der Kurven in ihre Komponenten.

Das Funktionsbild der Milz hinsichtlich der Elimination von künstlich geschädigten Erythrozyten kann somit durch drei Zahlenwerte charakterisiert werden.

1. Die Halbwertszeit der Elimination der Radioaktivität - und damit der alterierten Erythrozyten - aus dem Blut ohne Zerlegung der Eliminationskurve in ihre Komponenten. Normalerweise beträgt die $T_{1/2}$ 6 bis 10 Minuten, in ihr widerspiegelt sich sowohl der Eliminationsfaktor Milz (für die Sequestration der künstlich induzierten Sphärozyten) als auch der Eliminationsfaktor des extralialen RHS (für die Phagozytose der bei der Wärmealteration entstehenden Erythrozytenfragmente).
2. Die Halbwertszeit der Elimination der milzspezifischen Komponente, normalerweise beträgt die $T_{1/2}$ 3,5 bis 5,5 Minuten.

3. Den Anteil (in Prozent der injizierten Aktivität), der mit der kurzen Halbwertszeit aus dem Blut extrahiert wird; er beträgt normalerweise 60 bis 75 %.

Es sei an dieser Stelle auf den grundsätzlichen Unterschied hingewiesen, der zwischen der Bestimmung der Lebenszeit von roten Blutkörperchen mit ^{51}Cr -markierten Erythrozyten und der Bestimmung der Clearance von ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten zur Milzfunktion besteht.

Bei der Bestimmung der Erythrozytenlebenszeit interessiert die Frage, wie lange die Erythrozyten im Kreislauf des Patienten überleben. Die Frage wird sich in der Klinik besonders bei hämolytischen Anämien stellen. Es kann auch von Bedeutung sein, zu wissen, ob Patienten- und Spendererythrozyten die gleiche Überlebenszeit aufweisen. Im Hinblick auf eine eventuelle Splenektomie ist schließlich der Ort des Erythrozytenabbaus von Bedeutung. Die Halbwertszeit der Elimination aus dem Blut wird sich, selbst bei schweren hämolytischen Anämien, in der Größenordnung von einigen Tagen bewegen. Bei den wärmealterierten Erythrozyten handelt es sich um biologisch denaturierte Zellen. Ihre Elimination aus dem Kreislauf muß - normalerweise - innerhalb von wenigen Minuten erfolgen. Bei der Elimination besteht kein Unterschied zwischen wärmealterierten Eigen- und Fremderythrozyten. Man kann deshalb bei den wärmealterierten Erythrozyten von "Testerythrozyten" sprechen. Die bei der Milzfunktionsuntersuchung zu beantwortende Frage ist die, ob die Milz in der Lage ist, die Clearance zu bewältigen. Das Ergebnis der Clearance liefert niemals Argumente für oder gegen die Splenektomie.

Wärmegeschädigte Erythrozyten sind obligat eliminationspflichtig. Die Geschwindigkeit der Extraktion aus dem Blut und der Umfang der Anreicherung in der Milz hängen von der Durchblutung der Milz und von der Beschaffenheit der Filtrationsräume ab. Unter letzteren versteht man die Gesamtheit des perisinusalen und interfollikulären reticulären

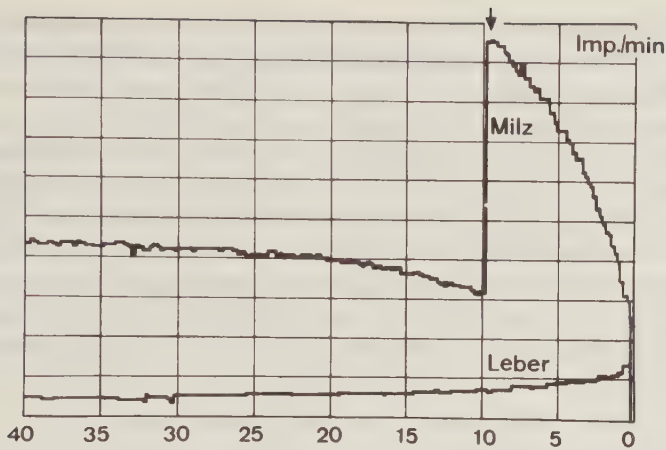


Abb. 7: Anreicherung der Radioaktivität in Milz und Leber nach Injektion von ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten
 $\downarrow$ = Meßbereichumschaltung

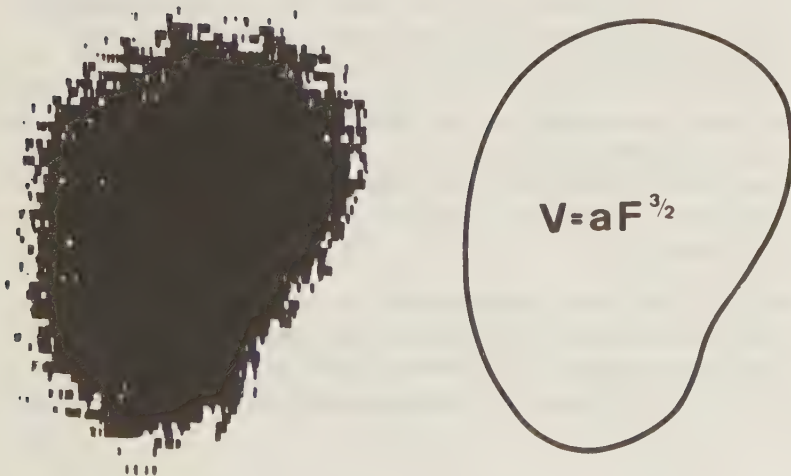


Abb. 8: Bestimmung des Milzvolumens aus dem Flächeninhalt des Szintigramms

Maschenwerks der roten Pulpa. Histologische Umbauprozesse, wie sie z. B. in ausgeprägter Weise bei Systemerkrankungen auftreten, können diese Räume so modifizieren oder reduzieren, daß ihre Filterfunktion eingeschränkt wird. Dies führt zu einer Verzögerung der Extraktion der wärmealterierten Erythrozyten aus dem Blut und zu einer verminderten Anreicherung in der Milz. Umgekehrt kann immer dann, wenn die Clearance der Testerythrozyten aus dem Blut verzögert erfolgt, angenommen werden, daß die Mikroarchitektur der Milz gestört ist. Der Grad der Verzögerung der Clearance ist ein Maß für die Umbauprozesse in der Milz. Es kann somit zusammenfassend festgestellt werden:

Die normale Milz kann ein akutes Angebot von 3 bis 5 ml wärmealterierter Erythrozyten schnell aus dem Blut extrahieren und sequestrieren. Die krankhaft veränderte Milz kann dagegen, auch wenn sie stark vergrößert ist, diese Funktion nur noch partiell erfüllen.

Da die Extraktion der wärmealterierten Erythrozyten aus dem Blut sehr rasch erfolgt, kann mit der Szintigraphie bereits 45 bis 60 Minuten nach Injektion begonnen werden. Bei massiven pathologischen Veränderungen der Milz kann die Anreicherung in der Milz so verzögert sein, daß sich nach diesem Zeitraum noch eine hohe Aktivität im Blut befindet. Durch diese radioaktive "Untergrundstrahlung" kann die Qualität des Szintigramms ungünstig beeinflusst werden.

Als günstigste Lagen bei der Szintigraphie erwiesen sich die Seiten- und Bauchlagen des Patienten, was durch die dorso-laterale Lage der Milz erklärlich ist. Auf diese Weise wird sie nicht von dickeren Schichten nicht speichernden Gewebes überlagert.

Für die praktische Durchführung des Testes ist eine besondere Maßanordnung erforderlich, die eine kontinuierliche Registrierung des Aktivitätsverlaufes im Blut bei gleichzeitiger Verfolgung des Anreicherungsprozesses in der Milz

und der Leber erlaubt. Hierbei hat sich der ARMAC-Unterarmzähler⁺, kombiniert mit dem Dual⁺⁺-Meßstand, gut bewährt.

Die quantitative Abschätzung der Milzgröße

In Seitenlage ist das Projektionsbild der Milz eine Ellipse und zeigt fast ausnahmslos den größten Flächeninhalt.

Bei Ausführung der Milzszintigraphie unter Standardbedingungen besteht zwischen dem Querschnitt des Organs, wie es sich in Seitenlage manifestiert, und dem Volumen V der Milz folgender Zusammenhang:

$$V = a \cdot F^{3/2}$$

Das Volumen der Milz ergibt sich also aus dem Flächeninhalt F des Szintigramms multipliziert mit dem Proportionalitätsfaktor a. Dieser wurde von Fischer und Wolf auf Grund von Splenektomien und Autopsien ermittelt und hat einen Zahlenwert von 0,30. Eine Überprüfung der Korrelation des szintigraphisch ermittelten Milzgewichts mit dem tatsächlichen bei etwa 100 splenektomierten Patienten ergab eine gute Übereinstimmung; die mittlere Abweichung beträgt weniger als $\pm 10\%$.

Die Erfahrung zeigt, daß der Flächeninhalt des Milzszintigramms in Seitenlage bei gesunden Patienten $60 - 80 \text{ cm}^2$ nicht überschreitet (16, 18). Dieser Wert entspricht einem Milzflächenindex $\text{MFI} = (2,8 - 4,5) 10^{-3}$. Hieraus ergibt sich dann der dieser Arbeit zugrunde liegende Normwert von 225 g für das Milzgewicht.

+ ARMAC liquid scintillation detector,
Firma Packard

++ Twin probe stand, Firma Packard

IV. E r g e b n i s s e

A. M. Hodgkin

1. Ein Vergleich zwischen Milzgröße und deren Tastbarkeit

a. Im Verlaufe aller Stadien

Bei den 74 Hodgkinpatienten wurden insgesamt 277 Milzszintigraphien durchgeführt. 111 mal lag die Milzgröße mit unter 225 g im Bereich der Norm. Von diesen Fällen wurde keine Milz getastet. - Es lagen die gleichen Bedingungen für die "Tastbarkeit" vor wie bei den 4078 Untersuchungen an einem unausgesuchten Krankengut von Fischer. Nämlich: die Palpation der Milz wurde von zwei Untersuchern unabhängig voneinander durchgeführt. Die Milz galt als getastet, wenn einer der beiden Untersucher sie getastet hatte -. Es wurden getastet: bei einer Milzgröße von 225 bis 300 g 3 %; bei einer Milzgröße von 300 bis 450 g 10 %; von 16 Milzen, deren Größen im Bereich von 450 bis 600 g lagen, 38 %. Milzen, deren Gewicht über 600 g lag, wurden alle getastet bis auf eine mit einem Gewicht zwischen 900 und 1250 g. Abb. (9) gibt diese Verhältnisse wieder.

b. Unbehandelte Fälle zu Beginn der Erkrankung

Von den 51 Probanden lag das Milzgewicht bei 22 zwischen 0 bis 225 g, bei 14 zwischen 225 bis 300 g. Von diesen 36 Milzen wurden 0 % getastet. Achtmal lag das Gewicht zwischen 300 und 450 g, von diesen Milzen wurden 13 % getastet. Von 2 Milzen zwischen 600 und 750 g wurde eine getastet. Die restlichen Milzen, die mit ihrem Gewicht über 600 g lagen, wurden zu 100 % getastet (s. Abb. (10)).

	I		II		III		IV		
	Ø	+	Ø	+	Ø	+	Ø	+	
<225	6		8		7		1		22
225-300			2		11		1		14
300-450					5		2	1	8
450-600					1	1			2
>600						4		1	5
	6		10		24	5	4	2	51

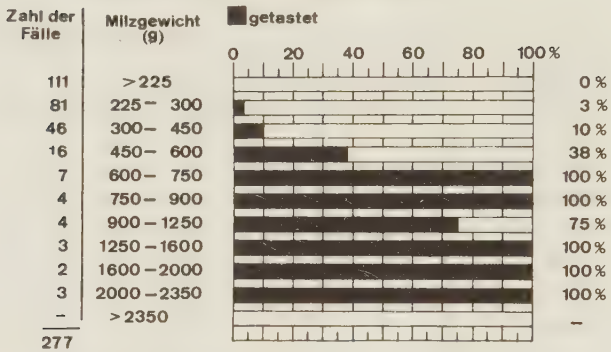
Tab. 1: Milzgewicht zu Beginn d. M. Hodgkin in Abhängigkeit von Stadien und Tastbarkeit.
Ø = nicht getastet; + = getastet

c. Stadieneinteilung der Fälle

Tabelle 1 zeigt, wie sich die verschiedenen Milzgewichte auf die 4 Stadien verteilen. Es ergibt sich, daß bei den Gewichten zwischen 300 und 450 g von 8 Milzen eine, und zwar im Stadium IV getastet wurde. 5 Milzen dieser Größenordnung gehörten dem Stadium III an. Bei der Größenordnung von 450 bis 600 g wurde von 2 Milzen 1 getastet. Beide gehörten dem Stadium III an.

Bei der Gegenüberstellung der Milzgewichte zu Beginn und im Verlaufe der Erkrankung (Tab. 2) wird deutlich, daß das durchschnittliche Milzgewicht im Verlaufe der Erkrankung in allen Stadien nicht ansteigt, sondern sich mäßig verringert. Allerdings ist eine geringe Zunahme der Tastbarkeit der Milz zu erkennen, bei relativ geringer absoluter Vergrößerung. Im Stadium III wurden 2 %, im Stadium IV 10 % der Milzen mit einem Gewicht zwischen 225 und 300 g

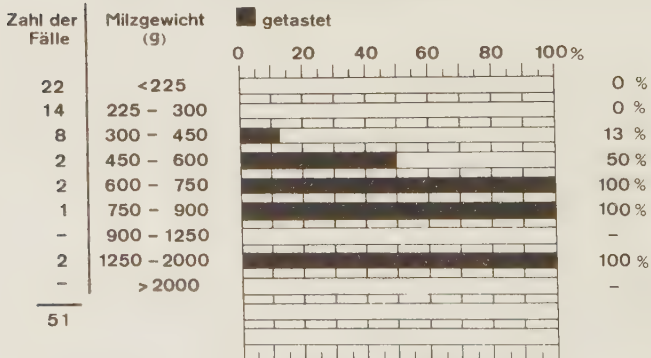
Gewicht und Tastbarkeit der Milz



Hodgkin alle Untersuchungen

Abb. 9

Gewicht und Tastbarkeit der Milz



M. Hodgkin bei Erstmanifestation

Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Bestimmung



		zu Beginn		im Verlauf	
	n	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
I	A	6	217,3	20,91	8,53
II	A	4	178,00	32,50	16,25
	B	6	210,83	29,56	12,07
	A+B	10	198,00	33,34	10,54
III	A	11	274,09	69,95	21,09
	B	18	453,88	371,59	87,58
	A+B	29	385,68	305,72	56,77
IV	A	2	312,50	17,67	12,50
	B	4	635,00	649,58	324,79
	A+B	6	527,50	530,07	216,40
	A	21	380,00	245,08	53,51
	B	25	639,60	398,43	79,68
	A+B	46	521,08	359,77	53,06

Tab. 2: Milzgewicht beim M. Hodgkin zu Beginn und im Verlauf der verschiedenen Stadien

$$\bar{x} = \left(\sum_{i=1}^n x_i \right) / n = \text{Mittelwert}$$

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}}$$

= Standardabweichung

$$s_x = s / \sqrt{n} = \text{Standardabweichung des Mittelwertes}$$

n = Anzahl der Fälle

Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Bestimmung



	zu Beginn			im Verlauf		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
I	5	5,58	2,19	0,98	11	5,48
					1,73	0,52
II	A	4	5,02	0,61	0,30	19
	B	4	5,42	0,98	0,49	5,57
	A+B	8	5,22	0,79	0,27	1,21
					4,93	0,20
III	A	10	5,20	1,35	0,42	3
	B	15	4,72	1,46	0,37	5,48
	A+B	25	4,91	1,41	0,28	1,15
					4,88	0,24
IV	A	3	4,50	1,75	1,01	125
	B	2	4,95	2,33	1,64	47
	A+B	5	4,68	1,71	0,76	5,46
					4,82	0,36
	A	3	4,50	1,75	1,01	20
	B	2	4,95	2,33	1,64	4,83
	A+B	5	4,68	1,71	0,76	2,41
					4,06	0,54
	A	3	4,50	1,75	1,01	24
	B	2	4,95	2,33	1,64	4,06
	A+B	5	4,68	1,71	0,76	1,67
					4,41	0,34
	A	3	4,50	1,75	1,01	44
	B	2	4,95	2,33	1,64	4,41
	A+B	5	4,68	1,71	0,76	2,05
					4,06	0,30

Tab. 3: T_{1/2} Milz (Normbereich 3,5 bis 5,5 Minuten)
beim M. Hodgkin zu Beginn und im Verlauf der
verschiedenen Stadien

getastet. Ferner 0 % der Milzen im Stadium III und 12 % im Stadium IV bei Gewichten von 300 bis 450 g (Abb. 11 und 12).

2. Das Funktionsbild der Milz

a. Die Halbwertszeit der milzspezifischen Komponente

Für die Halbwertszeit der milzspezifischen Extraktion der thermisch geschädigten Erythrozyten, deren Normalbereich zwischen 3,5 bis 5,5 Minuten liegt, ergaben sich zu Beginn der Erkrankung folgende Werte: Im Stadium I lag sie mit 5,58 Minuten etwas oberhalb der Norm. Im Stadium II, III und IV befand sie sich mit den Werten 5,2; 4,9 und 4,68 Minuten im Normbereich. Im Verlauf der Erkrankung verlängerte sich die durchschnittliche Halbwertszeit im Stadium II auf 5,4 und lag damit an der oberen Grenze der Norm. In den anderen Stadien verringerte sie sich nur unwesentlich und lag jeweils im Normbereich (Tab. 3).

In der Abbildung (13) wurden die $T_{1/2}$ der milzspezifischen Komponente und das Milzgewicht gegeneinander aufgetragen.

Aus dieser graphischen Darstellung ist zu erkennen, daß aus der Größe der Milz keine Rückschlüsse auf die Geschwindigkeit der Extraktion der wärmealterierten Erythrozyten und auf die Sequestration in der Milz gezogen werden können.

b. Sequestrationsleistung der Milz in Prozent

Für den prozentualen Anteil der milzspezifischen Komponente an der Gesamtextraktion ergaben sich zu Beginn der Erkrankung folgende Werte: Der durchschnittliche Wert für Stadium II, III und IV lag im Bereich der Norm, wie aus der Tabelle 4 hervorgeht. Im Stadium I lag er mit 54,5 % unterhalb der Norm. Allerdings haben die Mittelwerte sowohl im Stadium I als auch im Stadium IV eine große Standardabweichung, bedingt durch die geringe Zahl der Fälle und deren

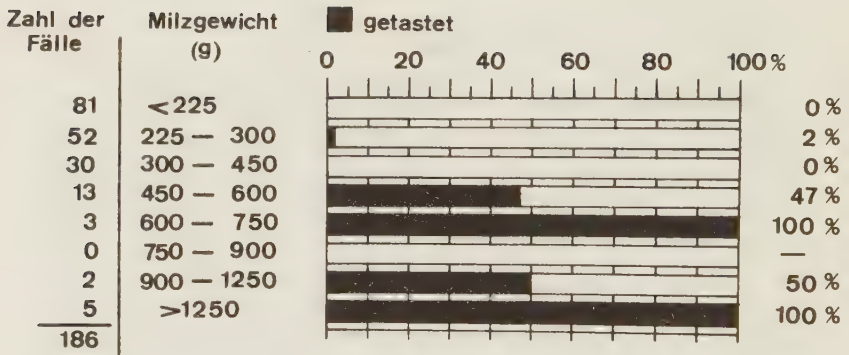


Abb. 11: Gewicht und Tastbarkeit der Milz
M. Hodgkin im Stadium III

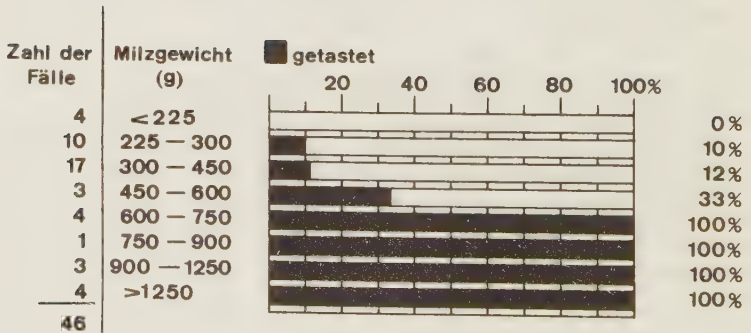


Abb. 12: Gewicht und Tastbarkeit der Milz
M. Hodgkin im Stadium IV

große Schwankungsbreite. Diese Tatsache zwingt zu einem vorsichtigen Gebrauch der beiden Ergebnisse. Der Wert für das Stadium I im Verlaufe der Erkrankung von 47,2 % spricht jedoch für die Exaktheit auch des ersteren Wertes. Im Stadium II lag der durchschnittliche Wert für den prozentualen Anteil der milzspezifischen Komponente der Sequestration mit 77,3 % etwas oberhalb der Norm. Im Stadium III und IV mit 61,7 und 62,6 % an der unteren Grenze der Norm.

Die Abbildung (14) zeigt die Sequestrationsleistung in Prozent in Beziehung zum Milzgewicht. Es läßt sich eine leichte Häufung erkennen, einmal in dem Bereich der gleichsinnig zunehmenden Milzgröße wie -funktion, aus dem Normbereich strebend, zum andern in dem Bereich der zunehmenden Milzgröße bei gleichzeitiger Verringerung der Funktion ebenfalls aus dem Normbereich strebend. Im Normbereich selbst finden sich nur einige Werte. Die graphische Darstellung zeigt die Abweichung der beiden Werte von der Norm und zugleich macht sie deutlich, daß kein entsprechendes Verhalten der beiden Parameter vorliegt.

Eine Gegenüberstellung der Sequestrationsleistung in Prozent zu deren Halbwertszeit, Abb. (15) ergibt, daß bei Einbeziehung einer gewissen Streubreite sich folgende Aussage machen läßt: Bei zunehmender Halbwertszeit der Elimination nimmt die prozentuale sequestratorische Leistung der Milz ab und umgekehrt.

c. Halbwertszeit der RHS-Clearance

Die Halbwertszeit der RHS-Clearance als orientierende Größe für den Funktionszustand des lienalen und extralienalen retikulohistiozytären Gewebes (Normbereich zwischen 6 und 10 Minuten) ist zu Beginn der Erkrankung in den Stadien I, IIA, und IVB verlängert. Im Verlaufe der Erkrankung ergibt sich ferner eine Verlängerung im Stadium IIIA und B

Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Bestimmung



	zu Beginn			im Verlauf		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
I	5	54,50	19,57	8,75	11	47,22
						17,16
						5,18
II	A	4	64,00	5,29	19	55,47
	B	4	70,00	15,57		12,24
	A+B	8	67,00	11,23	3	77,33
						6,45
						3,72
						2,94
III	A	9	58,11	18,82	124	55,79
	B	15	69,33	10,91		16,00
	A+B	24	65,12	15,05	48	61,71
						17,87
						2,58
						1,27
IV	A	2	74,00	0,00	20	70,47
	B	3	56,00	31,95		12,39
	A+B	5	63,20	24,65	24	62,62
						18,58
						3,79
						2,46

Tab. 4: Sequestrationsleistung in Prozent (Normbereich 60 bis 75 %) beim M. Hodgkin zu Beginn und im Verlauf der verschiedenen Stadien

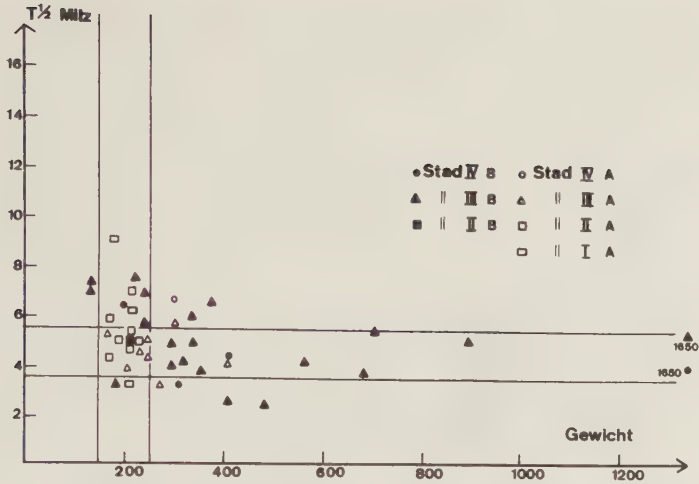


Abb. 13: $T_{1/2}$ der milzspezifischen Komponente in Abhängigkeit vom Milzgewicht bei 74 Patienten mit M. Hodgkin. Ordinate: $T_{1/2}$ in min., Abszisse: Milzgew. in g (aufgegliedert nach Stadien)

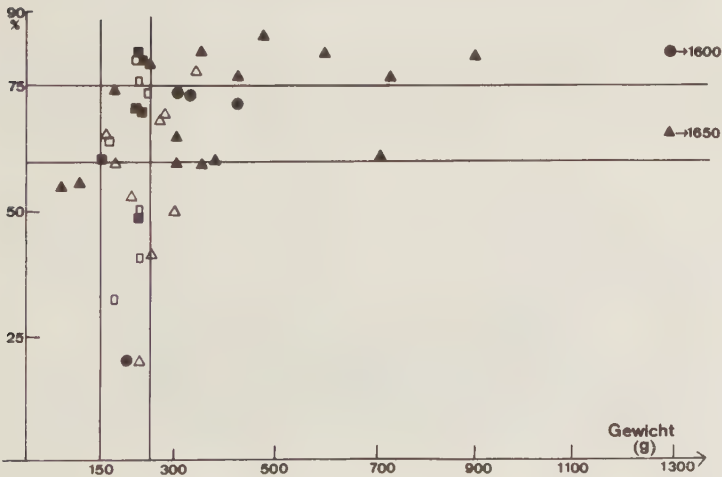


Abb. 14: Anreicherung der ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten in der Milz, ausgedrückt in Prozent der effektiv injizierten Aktivität in Abhängigkeit vom Milzgewicht beim M. Hodgkin (aufgegliedert nach Stadien)



Abb. 15: Halbwertszeit der milzspezifischen Komponente in Minuten (Abszisse) und Sequestration in Prozent der wärmealterierten Erythrozyten in der Milz (Ordinate) bei M. Hodgkin (aufgegliedert nach Stadien)

(Tab. 5). Ein Vergleich zwischen Milzgewicht und $T_{1/2}$ RHS in Abb. (16) ergibt bei der graphischen Gegenüberstellung einen auffallenden, hyperbelartigen Verlauf.

Eine normale oder beschleunigte Extraktion der wärme-alterierten Erythrozyten aus dem Blut, die ihren Ausdruck in einer Verkürzung der $T_{1/2}$ RHS findet, bedeutet allein noch nicht, daß das Funktionsbild der Milz ungestört ist; auf keinen Fall kann auf Grund eines Wertes allein auf eine "Hyperfunktion" geschlossen werden. Diese Annahme ist insbesondere bei den Halbwertszeiten unter 4,5 Minuten zumindest naheliegend. Es muß stets die Größe der Milz berücksichtigt werden. Es scheint so zu sein, daß bei der Größenzunahme der Milz beim M. Hodgkin auch die Filtrationsräume in einem bestimmten Umfange größer werden. Je größer die Filtrationsräume sind, um so schneller erfolgt die Extraktion der wärmealterierten Erythrozyten aus dem Blut, und desto kürzer wird auch die $T_{1/2}$ RHS.

3. Größe und Funktionsbild im Verlaufe der Erkrankung unter Berücksichtigung der Therapie

Bei unserem Patientengut kamen vorwiegend Zytostatika zur Anwendung. Röntgenbestrahlung wurde nur in wenigen Fällen vorgenommen und soll aus diesem Grunde bei der folgenden Übersicht nicht mitberücksichtigt werden.

In den Abbildungen 17 bis 24 soll gezeigt werden, wie erstens das Milzgewicht in den verschiedenen Stadien von der cytostatischen Therapie beeinflusst wird und zweitens, wie sich die Leistung der Milz unter der Therapie verhält.

Für $T_{1/2}$ Milz und $T_{1/2}$ RHS ergab sich ein völlig uneinheitliches Verhalten, so daß wegen des geringen Aussagewertes auf eine graphische Darstellung verzichtet werden soll.

Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Bestimmung



I	A	5	12,24	8,37	3,74	11	13,53	5,68	1,71
II	A	4	10,27	2,48	1,24	19	11,82	4,86	1,11
	B	4	8,50	6,39	3,19	3	5,33	1,05	0,60
	A+B	8	9,38	4,58	1,62	22	10,93	5,06	1,07
III	A	10	10,61	4,31	1,36	129	11,49	6,40	0,56
	B	15	7,96	3,79	0,97	50	11,33	13,01	1,84
	A+B	25	9,10	4,17	0,83	179	11,45	8,72	0,65
IV	A	2	7,75	3,88	2,74	20	7,44	4,00	0,89
	B	3	22,03	28,58	16,50	24	9,78	10,99	2,24
	A+B	5	16,32	21,76	9,73	44	8,72	8,55	1,28

Tab. 5: $T_{1/2}$ RHS (Normbereich 6 bis 10 Minuten) beim
M. Hodgkin zu Beginn und im Verlauf der Er-
krankung in den Stadien

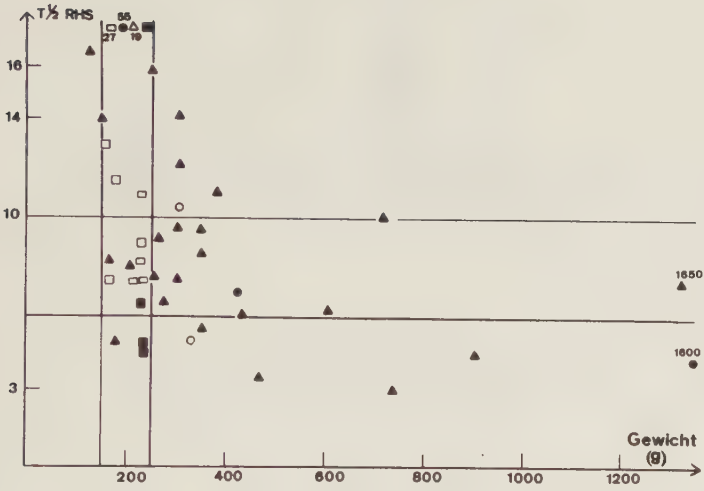


Abb. 16: $T_{1/2}$ RHS in Abhängigkeit vom
Milzgewicht
Ordinate: $T_{1/2}$ in Minuten

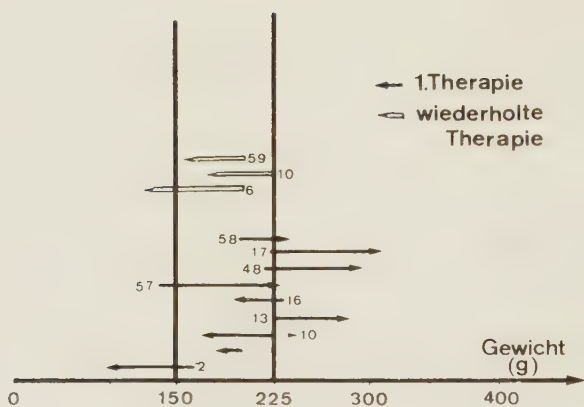


Abb. 17: Milzgewicht nach zytostatischer Therapie im Stadium II

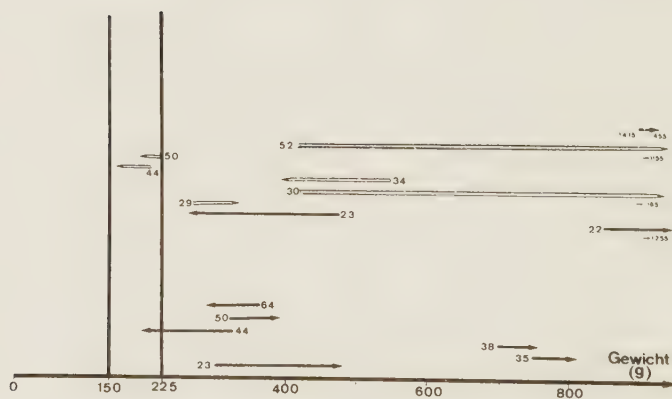


Abb. 18: Milzgewicht nach zytostatischer Therapie im Stadium IV

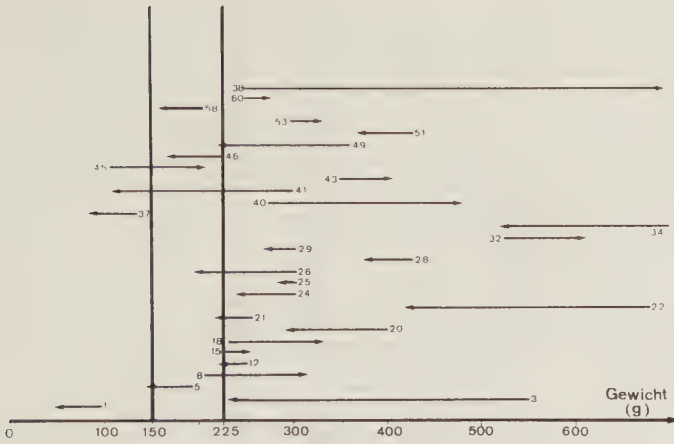


Abb. 19: Milzgewicht nach der 1. zytostatischen Therapie im Stadium III

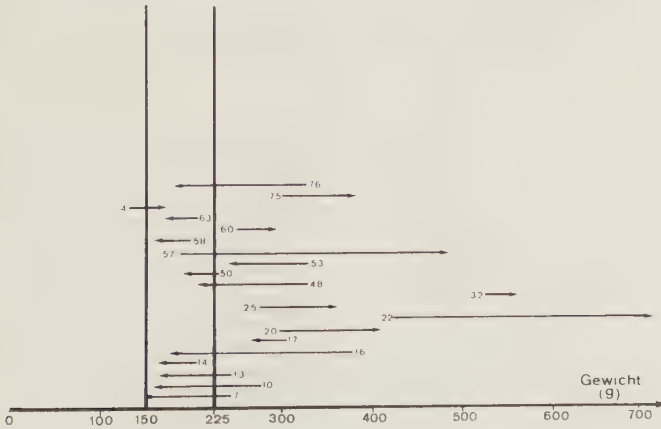


Abb. 20: Milzgewicht nach wiederholter zytostatischer Therapie im Stadium III

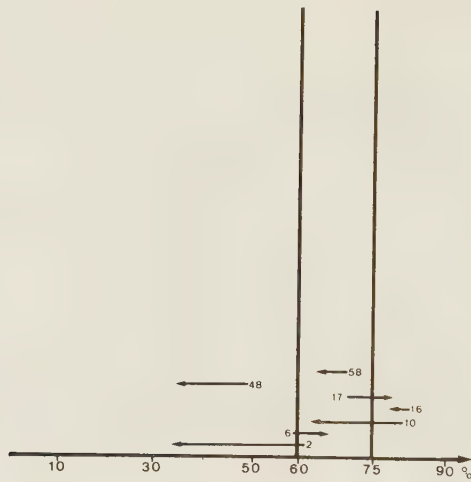


Abb. 21: Sequestrationsleistung in Prozent nach der 1. zytostatischen Therapie im Stad. II

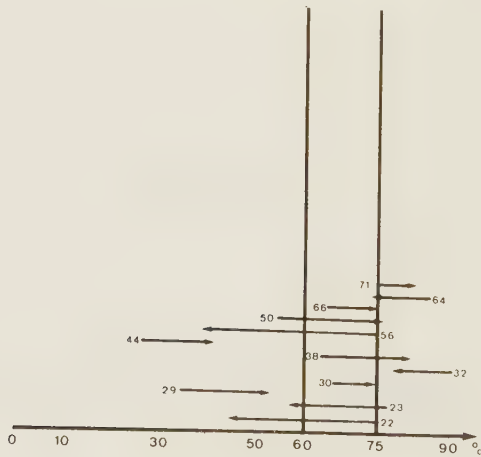


Abb. 22: Sequestrationsleistung in Prozent nach zytostatischer Therapie im Stad. IV

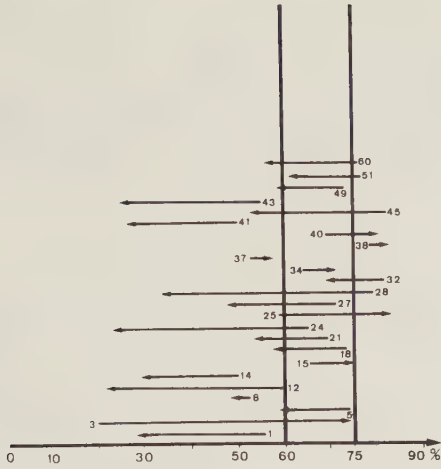


Abb. 23: Sequestrationsleistung in Prozent nach 1. zytostatischer Therapie im Stadium III

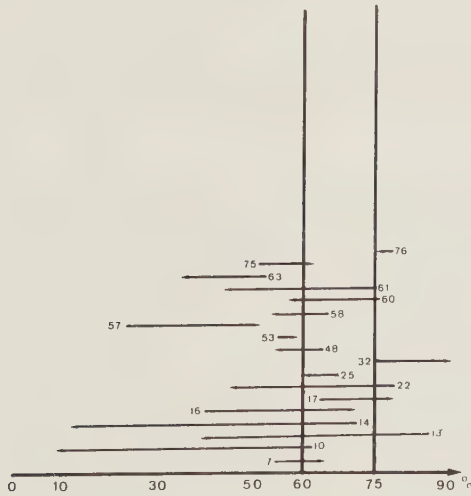


Abb. 24: Sequestrationsleistung in Prozent bei wiederholter zytostatischer Therapie im Stadium III

Im Stadium II nahm das Milzgewicht unter der Therapie siebenmal ab. In 5 Fällen vergrößerte es sich und wanderte dabei viermal aus dem Normbereich. Es ist zu diesen 5 Fällen zu bemerken, daß keinmal eine Lymphangiographie durchgeführt worden war. Was durchaus die Möglichkeit offenläßt, wie bereits am Anfang gesagt wurde, daß ein Stadium III vorlag (Abb. 17).

Im Stadium III verkleinerte sich, wie Abb. (19, 20) zeigt, das Milzgewicht unter der erstmalig durchgeführten cytostatischen Therapie in 19 Fällen, es vergrößerte sich in 10 Fällen. Bei der zum wiederholten Male durchgeführten Therapie, bzw. beim Wechsel des Medikamentes, zeigte sich zwölfmal eine Verkleinerung und achtmal eine Vergrößerung. Es ist also eine Abnahme der verkleinernden Wirkung auf die Milzgröße mit der Dauer der Therapie zu verzeichnen.

Im Stadium IV wird dieses Verhältnis noch schlechter, wie Abb. (18) zeigt. Insgesamt achtmal vergrößerte sich das Milzgewicht und sechsmal verkleinerte es sich.

Bei der sequestratorischen Leistung war im II. Stadium dreimal eine Verbesserung und dreimal eine Verschlechterung zu sehen. Einmal blieb der prozentuale Anteil der Sequestrationsleistung in der gleichen Größe erhalten.

Im Stadium III ist bei der ersten cytostatischen Therapie siebzehnmal eine Verschlechterung der Funktion zu erkennen, wobei dreizehnmal der prozentuale Anteil der sequestratorischen Leistung aus dem Normbereich wandert und nur viermal in ihm verbleibt. In 7 Fällen verbessert sich die Funktion.

Bei erneuter Therapie bzw. bei Änderung des Medikamentes kam es elfmal zur Verschlechterung und siebenmal zur Verbesserung der Funktion. Von den 11 Fällen wanderten 9 Werte aus dem Normbereich und 2 verblieben in diesem.

Im Stadium IV kam es fünfmal zur Verringerung des prozentualen Anteils der sequestratorischen Leistung, davon dreimal aus dem Normbereich strebend. Siebenmal war eine Zunahme zu erkennen.

4. Speicherungsdefekte

In 7 Fällen konnten bei unserem Patientengut Speicherungsdefekte nachgewiesen werden. Viermal traten diese bis zu einem Jahr präterminal auf. In 2 Fällen konnten zu einem späteren Zeitpunkt die zuvor beschriebenen Bezirke mit inhomogener Speicherung im Szintigramm nicht mehr nachgewiesen werden. In einem Fall trat der Speicherungsdefekt 2 1/2 Jahre vor dem Tode auf.

Bei den genannten 7 Fällen konnte kein vergleichbares Verhalten von Größe oder Funktion der Milz festgestellt werden. Ebensowenig zeigten sich im Verhalten der Laborwerte wie BSG, Leukos, Eos, Fibrinogen und Alfa Analogien. In der späteren pathologisch-anatomischen Diagnose entsprachen die Speicherungsdefekte entweder einer "Porphyrmilz" oder einer grobknotigen Lymphogranulomatose.

5. Durchschnittliche Werte der Erythrozyten, Leukozyten, Lymphozyten, BSG (1. Std.-Wert), Fibrinogen, Haptoglobin und Alfa im Verlauf der Erkrankung in den Stadien I - IV

Die Durchschnittswerte für die oben aufgeführten Laborwerte in den verschiedenen Stadien des M. Hodgkin zu Beginn und im Verlaufe der Erkrankung zeigt Tabelle 6.

Abb. (25) stellt den Versuch dar, das Verhalten von Milzgröße, prozentualer Sequestrationsleistung und $T_{1/2}$ RHS im Verlaufe der verschiedenen Stadien demjenigen Verhalten von BSG und Fibrinogen als Vertreter der oben aufgeführten Laborwerte gegenüberzustellen.

Dabei zeigt sich ein Unterschied für den Zeitpunkt der Verschlechterung der verschiedenen Größen. Die Milzgröße nimmt deutlich zu beim Übergang vom Stadium II auf III. Für die prozentuale Sequestrationsleistung und $T_{1/2}$ RHS läßt sich keine entsprechende Aussage machen. BSG und Fibrinogen hin-

		Ery	Leuko	Lymph.	BSG	Fibrinog.	Haptogl.	Alpa
		n	10	10	9	10	7	9
I	x	4,84	11510,00	24,55	11,30	283,85	1,7	200,00
	s	0,44	15561,98	7,54	13,35	133,40	0,73	33,26
	s _x	0,13	4924,67	2,51	4,22	50,53	0,29	14,91
A	n	4,91	7447,67	21	20	18	16	17
	x	4,91	2884,68	24,42	29,20	362,72	2,56	301,05
	s	0,51	629,84	12,25	25,99	91,78	1,61	67,29
	s _x	0,11	21	2,67	5,81	21,64	0,40	16,33
II	n	5	5	5	5	2	-	1
	x	4,54	11688	15,6	53,00	548,50	-	384
	s	0,28	5787,72	6,84	22,83	38,89	-	-
	s _x	0,12	2595,39	3,06	10,23	27,58	-	-
A+B	n	26	26	26	25	20	16	18
	x	4,84	8263,07	22,73	33,96	381,30	2,56	305,66
	s	0,50	3862,81	11,83	26,76	104,33	1,61	68,14
	s _x	0,09	758,90	2,32	5,35	23,34	0,40	16,07
A	n	125	120	120	57	36	23	24
	x	4,64	7917,17	20,83	23,90	357,23	2,17	246,03
	s	0,49	9125,23	11,47	3,97	155,08	1,21	62,94
	s _x	0,04	833,02	1,05	0,35	15,21	0,13	6,39
III	n	57	57	57	126	104	86	97
	x	4,17	10386,92	16,53	63,91	556,58	4,99	256,58
	s	0,65	11922,71	10,61	31,47	182,15	3,00	88,42
	s _x	0,09	1579,20	1,41	4,17	30,36	0,62	18,05
A+B	n	182	177	177	183	140	109	121
	x	4,49	8706,86	19,44	36,0	406,34	2,77	248,12
	s	0,59	10143,15	11,35	33,27	183,69	2,08	68,46
	s _x	0,04	762,41	0,85	2,46	15,52	0,19	6,22

		Ery	Leuko	Lymph.	BSG	Fibrinog.	Haptogl.	Alpa
A	n	20	11321	21	21	18	14	16
	x	4,29	11394,28	18,23	53,76	478,00	3,29	325,13
	s	0,54	10176,15	9,37	31,86	157,72	1,77	87,57
	s _x	0,12	2221,86	2,04	5,95	37,19	0,47	21,89
IV B	n	25	25	24	25	17	14	14
	x	3,53	7548,00	15,83	91,48	715,05	5,43	327,85
	s	0,96	8438,92	11,65	42,27	207,85	1,68	65,65
	s _x	0,19	1687,78	2,38	8,45	50,44	0,44	17,54
A+B	n	45	46	45	46	35	28	30
	x	3,87	9323,47	16,95	74,26	593,14	4,36	326,40
	s	0,89	9362,26	10,60	42,01	217,29	2,01	76,81
	s _x	0,13	1380,86	1,58	6,19	36,76	0,37	14,02

Normbereich:

Tab. 6: Werte im Verlauf der Erkrankung

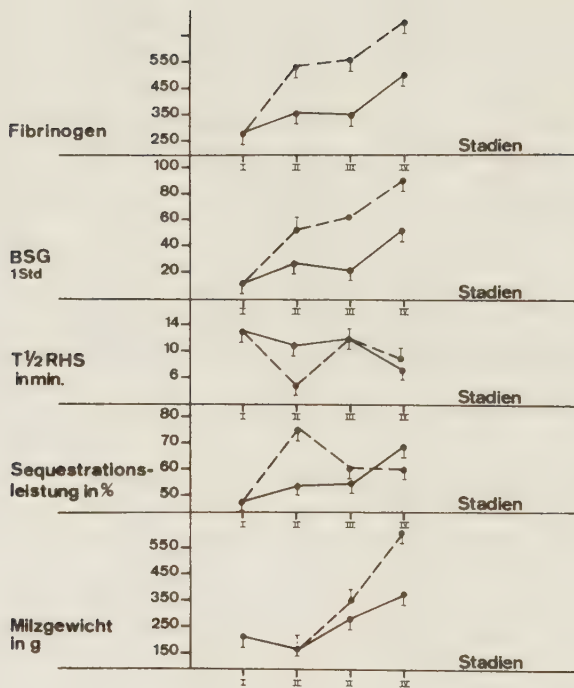


Abb. 25: Eine vergleichende Verlaufskontrolle von Milzgewicht, prozentualer Sequestrationsleistung, $T_{1/2}$ RHS, BSG (1. Std.-Wert) und Fibrinogen im Verlaufe der vier Stadien beim M. Hodgkin.

gegen ändern ihre Größe im Sinne einer Verschlechterung des Krankheitsbildes beim Übergang vom Stadium I auf II.

Gemeinsam ist der Milzgröße und den angegebenen Laborwerten eine deutliche Verschlechterung beim Übergang vom Stadium III auf IV.

B. Retikulosarkom

1. Szintigraphische Größe und Tastbarkeit der Milz

Bei den 21 Patienten lag zu Beginn der Erkrankung das Milzgewicht achtmal im Normbereich und wurde in diesem Grenzbereich keinmal getastet. Elfmal lag es zwischen 225 und 450 g, von diesen Milzen wurde eine getastet. Je eine Milz mit dem Gewicht von 850 und 1150 g wurde getastet. Insgesamt wurden 50 Milzszintigraphien bei den 21 Patienten durchgeführt. Die Abb. (26) zeigt den prozentualen Anteil der getasteten an den gesamten Milzen. Über 600 g schwere Milzen wurden alle getastet. Durchschnittliches Gewicht zu Beginn: 380 g, im Verlauf: 400 g.

2. Funktionsbild der Milz

a. Prozentuale sequestratorische Leistung

Zu Beginn ist die durchschnittliche Sequestrationsleistung mit 67 % nicht erniedrigt (bei 20 Patienten). Sie verbleibt auch im Verlaufe der Erkrankung mit 64 % im Bereich der Norm.

Abb. (27) zeigt die prozentuale sequestratorische Leistung in Beziehung zum Milzgewicht, sie bringt zum Ausdruck, daß bei großen Milzen eine gute und bei kleinen Milzen eine schlechtere sequestratorische Leistung vorliegt.

b. Die milzspezifische Halbwertszeit liegt bei 20 Fällen zu Beginn der Erkrankung bei 4,9 Minuten, im Verlaufe der Erkrankung bei 49 Fällen mit 4,6 Minuten jeweils im Bereich der Norm (Tab. 7). In Abb. (28) ist $T_{1/2}$ Milz in Beziehung

zum Milzgewicht gesetzt, es zeigt sich, daß bei kleinen Milzen eine längere und bei großen Milzen eine kürzere Halbwertszeit vorliegt.

c. Die Halbwertszeit der RHS Clearance ist sowohl zu Beginn mit 8,4 Minuten als auch im Verlaufe mit 8,6 Minuten im Bereich der Norm (Tab. 7). In Abb. (29) ist $T_{1/2}$ RHS in Beziehung zum Gewicht der Milz gesetzt. Es zeigt sich, daß bei einer relativ großen Streubreite folgende Aussage zu machen ist: Bei großen Milzen kurze Halbwertszeit, bei kleinen Milzen lange Halbwertszeit. Abb. (30) zeigt $T_{1/2}$ RHS in Abhängigkeit von der prozentualen sequestratorischen Leistung. Bei kurzer Halbwertszeit hohe Leistung, bei langer Halbwertszeit geringe prozentuale sequestratorische Leistung. Hierbei liegen die Werte in einem relativ geringen Streubereich.

3. Größe und Funktion der Milz in Abhängigkeit von der Überlebensdauer der Patienten

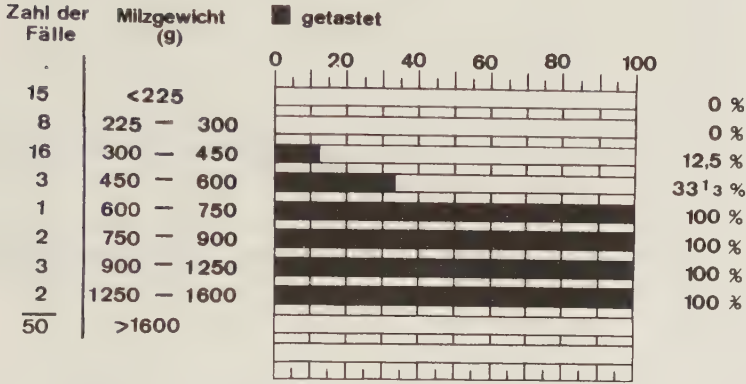
Bei kürzester Überlebenszeit, d. h. bei einer Krankheitsdauer von weniger als einem Jahr, fanden sich bei 6 Patienten stets vergrößerte Milzen mit Gewichten zwischen 350 und 1175 g. Dreimal war die Funktion gesteigert, einmal erniedrigt.

Die $T_{1/2}$ RHS war dreimal verkürzt und einmal verlängert. Für die $T_{1/2}$ Milz ergaben sich bei 2 Patienten verlängerte Zeiten, die anderen lagen im Normbereich.

Bei einer Überlebenszeit bis zu 2 Jahren lag in 4 von 7 Fällen eine Milzvergrößerung vor, in 2 Fällen fand sich eine verkleinerte und in einem Falle eine normalgroße Milz.

Die prozentuale sequestratorische Leistung war viermal erniedrigt und dreimal im Normbereich und ebenfalls dreimal vorübergehend erhöht.

Gewicht und Tastbarkeit der Milz



Retothelsarkom alle Untersuchungen

Abb. 26: Gewicht und Tastbarkeit der Milz bei allen Untersuchungen im Verlaufe des Retikulosarkoms

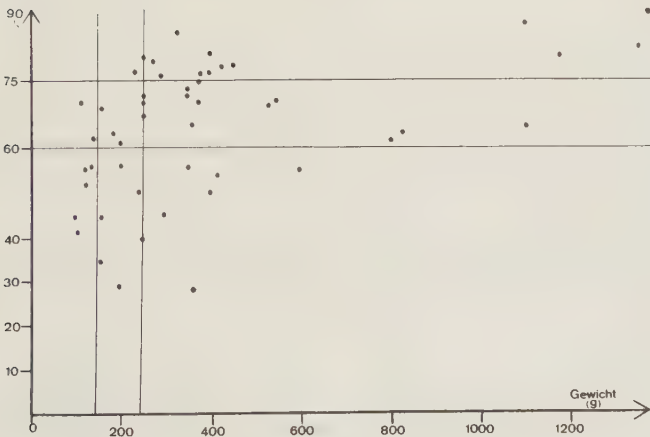


Abb. 27: Sequestrationsleistung in Prozent in Abhängigkeit vom Milzgewicht beim Retikulosarkom

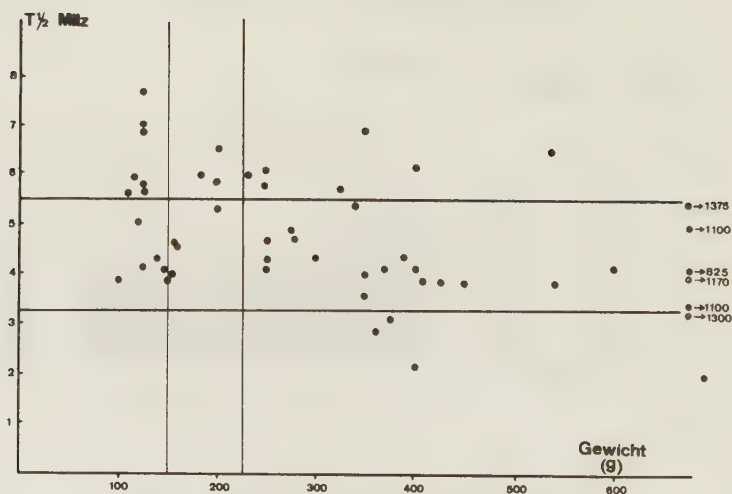


Abb. 28: $T_{1/2}$ Milz in Abhängigkeit vom Milzgewicht
beim Retikulosarkom

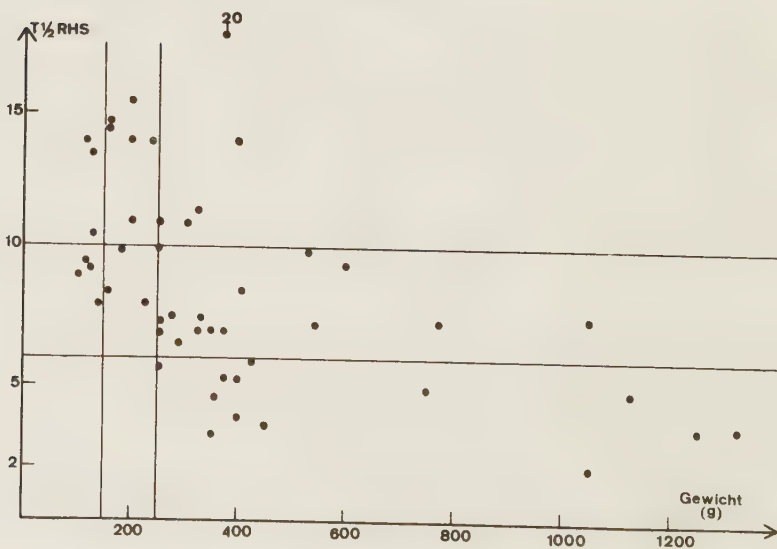


Abb. 29: $T_{1/2}$ RHS in Abhängigkeit vom Milzgewicht
beim Retikulosarkom

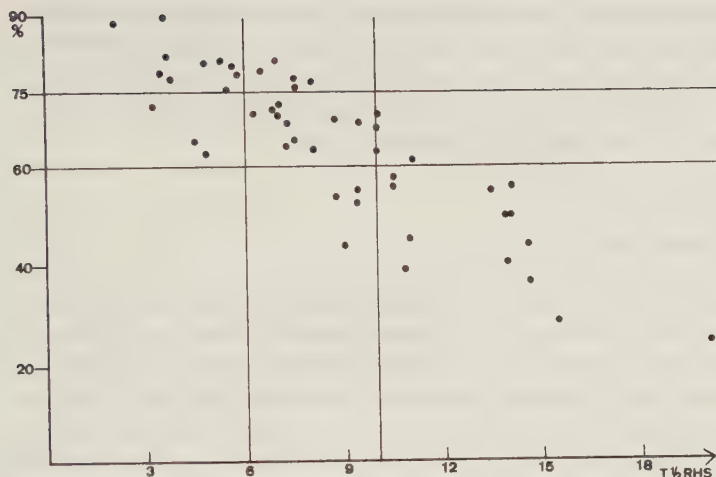


Abb. 30: $T_{1/2}RHS$ in Abhängigkeit von der Milzgröße.
Sequestrationsleistung in Prozent

		Milzgew.	%Sequ.	$T_{1/2}Milz$	$T_{1/2}RHS$
	n	21	20	20	20
zu	x	381,19	67,10	4,85	8,43
Beginn	s	334,45	14,49	1,12	3,62
	s_x	72,98	3,24	0,24	0,81
	n	50	49	49	49
im	x	399,10	63,91	4,56	8,62
Verlauf	s	316,07	15,49	1,16	3,85
	s_x	44,70	2,21	0,16	0,55

Tab. 7: Größe und Funktion der Milz zu Beginn und
im Verlaufe des Retikulosarkoms

C. Retikuloze

Bei dem einen Fall war die Milz zu Beginn der Erkrankung auf 1175 g vergrößert und konnte auch getastet werden. Das Gewicht änderte sich im Verlaufe der 12 Monate währenden Erkrankung nur geringfügig. Die prozentuale sequestratorische Leistung erhöhte sich noch während der Erkrankung von 81 auf 88 %. $T_{1/2}$ Milz und $T_{1/2}$ RHS verringerten sich in der gleichen Weise innerhalb des Normbereiches.

D. Lymphosarkom

Die Milzgewichte lagen zwischen normalen Werten und 800 g. Nur die 800 g schwere Milz konnte getastet werden. 8 Milzen mit Gewichten über 225 g bis 685 g wurden nicht getastet. Die prozentuale sequestratorische Leistung lag bei 4 der 13 Untersuchungen unterhalb der Norm. Die restlichen 9mal lag sie im Normbereich. $T_{1/2}$ Milz lag 3mal und $T_{1/2}$ RHS 4mal oberhalb der Norm. Es war bei beiden Größen ein gleichsinniges Verhalten zu beobachten. Nahm die Halbwertszeit des RHS zu, so auch die milzspezifische.

E. M.Brill Symmers

Die Milzgröße lag bei Patienten mit über 2000 g im oberen Bereich der bereits anderweitig beobachteten Milzgewichte. In beiden Fällen wurde eine Splenektomie durchgeführt. Diese wurde jeweils gut vertragen und es bestätigte sich beidemale die zuvor aus dem Lymphknotenpunktat gestellte histologische Diagnose.

In den beiden anderen Fällen lag das Milzgewicht einmal bei 7 Untersuchungen unter 150 g. Das andere Mal mit 250 und 350 g leicht oberhalb der Norm. Getastet wurden nur die beiden extrem großen Milzen. Die prozentuale sequestratorische Leistung war bei 10 Untersuchungen insgesamt 3mal erniedrigt, 6mal lag

sie im Normbereich, einmal war sie erhöht. $T_{1/2}$ RHS war 2mal erhöht, abgesehen von den Halbwertzeiten nach Splenektomien, die üblicherweise sehr erhöht sind.

$T_{1/2}$ Milz war 4mal erhöht. Es war wiederum ein gleichsinniges Verhalten wie bei der Halbwertzeit des RHS zu konstatieren.

V. Diskussion

Zunächst möchte ich auf die Ergebnisse des Vergleiches zwischen der Tastbarkeit der Milz und deren szintigraphisch ermittelten Größe eingehen. Diese Ergebnisse sind in den Abb. (9 bis 12 und 25) graphisch dargestellt. Insgesamt ergibt sich für die hier untersuchten Krankheitsgruppen eine Bestätigung der von Fischer erhobenen Befunde bei einem großen Kollektiv von unausgesuchten Patienten (Abb. (1)).

Es lassen sich allerdings geringe Unterschiede erkennen, wie z. B. im Verlaufe des M. Hodgkin eine relative Zunahme der Tastbarkeit bei vergleichbaren Milzgrößen zu sehen ist. Meiner Ansicht nach kann diese Tatsache auf die sich ändernden Bedingungen für die Tastbarkeit der Milz zurückgeführt werden. Da sich mit fortschreitender Erkrankung und zunehmender Kachexie der Patienten in den meisten Fällen die Palpation der inneren Organe erleichtert, tritt somit auch eine Erleichterung in der Tastbarkeit der Milz auf.

Beim Retothelsarkom lag die Tastbarkeit der sicher vergrößerten Milzen bei 32 %. Bei Gewichten über 600 g entging keine Milz dem klinischen Nachweis. Es zeigt sich auch hier wieder die Wichtigkeit der Szintigraphie, um eine sichere Aussage über die Ausdehnung der Krankheit, insbesondere in der Anfangsphase, machen zu können.

Das Funktionsbild zeigt keine Einheitlichkeit. Beim M. Hodgkin ergibt sich im Stadium I (Tab. 4) für die prozentuale sequestratorische Leistung eine Verminderung auf Werte unter der Norm; im Stadium II auf Werte leicht über der Norm und im Stadium III und IV verbleibt sie von Beginn an im Normbereich. Es erhebt sich die Frage, ob die verringerte prozentuale sequestratorische Leistung zu Beginn der Erkrankung eine Reaktion der Milz, des Organs mit der stärksten räumlichen Konzentration des lymphoretikulären Gewebes, auf die Erkrankung ist. Dies könnte bedeuten, daß es z. B.

durch die Aufnahme von vermehrten Abbauprodukten infolge der Phagozytose zu einer Vergrößerung eines Teils der Milzzellen und damit zu einer Verringerung der Filtrationsräume in der roten Pulpa kommt. Soweit durch die Organvergrößerung die Verringerung der Filtrationsräume nicht kompensiert wird, wäre eine verminderte Anreicherung der angebotenen wärmealterierten Erythrozyten die unmittelbare Folge. Diese Frage muß zur Zeit noch offen bleiben, da eine systematische histologische Untersuchung der Milz im Rahmen dieser Arbeit nicht vorgesehen war.

Für den M. Hodgkin kann man also festhalten, daß unabhängig von der Größe der Milz (Abb. (14)) die Funktion sich im Verlaufe der Erkrankung durchschnittlich nicht verschlechtert. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zum Retothelsarkom, bei dem zu erkennen ist, daß bei großen Milzen eine gute Sequestrationsleistung zu verzeichnen ist, bei kleinen eine schlechtere. Durchschnittlich nimmt sie bei diesem Krankheitsbild im Verlauf der Erkrankung ab.

Beim Lymphosarkom und beim M. Brill Symmers ist kein gleichsinniges Verhalten zu erkennen.

Für $T_{1/2}$ Milz ist beim M. Hodgkin kein einheitliches Verhalten zu erkennen, weder ergeben sich Auffälligkeiten im Verlauf der Erkrankung noch für die einzelnen Stadien. Es läßt sich ebenfalls keine geometrische Beziehung weder zur Milzgröße noch zur prozentualen sequestratorischen Leistung der Milz aufzeichnen. Das gleiche gilt für das Retothelsarkom, das Lymphosarkom und M. Brill Symmers.

Im Gegensatz zur milzspezifischen Halbwertszeit $T_{1/2}$ Milz ist $T_{1/2}$ RHS als orientierende Größe für den Funktionszustand des lienalen und extralienalen retikulohistiozytären Gewebes sowohl zu Beginn im Stadium I, IIA und IV des M. Hodgkin verlängert als auch während des Verlaufes in den Stadien IIA und B. Die graphische Gegenüberstellung von

$T_{1/2}$ RHS und Milzgewicht zeigt einen auffallend hyperbelartigen Verlauf: Bei großen Milzen findet sich häufig eine kurze Halbwertszeit, bei kleinen Milzen häufig eine verlängerte Halbwertszeit (8).

Wie unter 2.c. (s. S. 25) bereits ausgeführt, erfaßt auch $T_{1/2}$ RHS funktionell die Größe der Filtrationsräume. Eine eindeutige Funktionseinschränkung liegt schon dann vor, wenn nach intravenöser Injektion einer kleinen Menge (nie mehr als 5 ml) von wärmealterierten Erythrozyten die Elimination aus dem Blut mit einer Halbwertszeit von mehr als 10 Minuten erfolgt. Nimmt eine Milz an Größe zu, so kann dieses Wachstum grundsätzlich durch zwei Ursachen bedingt sein: entweder allein durch eine pathologische Proliferation von ortsfremden Zellen (z. B. Zellen der Granulopoese bei der chron. myeloischen Leukämie) oder durch eine Proliferation von ortsständigen Zellen (z. B. beim M. Hodgkin). Im ersten Fall werden die Filtrationsräume, trotz erheblicher Vergrößerung der Milz, nicht zunehmen, ja sogar weiter reduziert werden. Dies hat zur Folge, daß die Clearance der wärmealterierten Erythrozyten immer langsamer erfolgt. Im zweiten Fall wird die absolute Größe der Filtrationsräume zunehmen, was wiederum zur Folge hat, daß die Clearance normal, bei stark vergrößerten Milzen sogar beschleunigt erfolgt. Erst eine sogenannte Kapazitätsprüfung könnte zeigen, daß die Filtrationsräume relativ abnehmen, d. h., daß eine vergrößerte Milz niemals besser sequestrieren kann (bezogen auf eine Gewichtseinheit von Milzgeweben) als eine normalgroße Milz (8).

Beim Retothelsarkom ist weder zu Beginn noch im Verlauf eine Verlängerung der durchschnittlichen Halbwertszeit zu sehen. Allerdings läßt sich bei dieser Erkrankung die Aussage von Fischer bestätigen, daß bei Einbeziehung einer relativ großen Streubreite bei großen Milzen eine gute Funktion des retikuloendothelialen Systems vorliegt und bei kleinen Milzen eine verlängerte Halbwertszeit, d. h. eine

schlechtere Funktion. Wie bereits eingangs erwähnt, können große Milzen die relative Verminderung der Filtrationsräume durch die absolute Größenzunahme des Organs kompensieren.

Für den Einfluß der cytostatischen Therapie auf das Milzgewicht ergab sich, wie die Abb. (17 bis 24) zeigen, im Stadium II für die erste Therapie ein uneinheitliches Verhalten, fünfmal nahm die Milz an Gewicht zu, viermal ab. Bei wiederholter Therapie nahm bei insgesamt 3 Fällen das Gewicht jedesmal ab.

Im Stadium III war ein deutliches Überwiegen der verkleinernden Wirkung zu erkennen, bei der ersten cytostatischen Therapie ausgeprägter als bei der wiederholten. Im Stadium IV ergab sich, wie Abb. (18) zeigt, kein eindeutiger Effekt.

Für die prozentuale Sequestrationsleistung ergab sich ein gleichsinniges Verhalten wie für die Milzgröße. Jedoch verschlechtert sie sich häufig stark unter den Normbereich, d. h. also, daß der Rückgang der Splenomegalie größtenteils gleichbedeutend ist mit einer Verschlechterung der Funktion.

Die uneinheitliche Wirkung der Cytostatika auf Größe und Funktion der Milz (Abb. (31)) beim M. Hodgkin im Verlaufe der verschiedenen Stadien ist meiner Ansicht nach im Stadium II auf die Tatsache zurückzuführen, daß die Milz nicht in den Krankheitsprozeß einbezogen war. Im Stadium IV ist es ein Zeichen für das häufigere Auftreten von Therapieversagern, denn im Stadium III ist die Szintigraphie eine wertvolle Hilfe, um eine prognostische Aussage über die Wirkung der Therapie machen zu können. Bei $T_{1/2}$ Milz und $T_{1/2}$ RHS läßt sich kein einheitliches Verhalten erkennen.

Das Retothelsarkom zeigt auch bei dieser Untersuchung ein abweichendes Verhalten. Es ist kein eindeutiger Effekt der Therapie auf Größe und Funktion der Milz zu erkennen. Viel-

mehr bleiben beide Größen unabhängig von der Therapie im Verlaufe der Erkrankung in etwa bei der anfänglichen Größe.

Mit dem Vorbehalt der geringen Anzahl und deren bedingter Aussagekraft läßt sich für das Retothelsarkom festhalten, daß bei kurzen Überlebenszeiten eine Splenomegalie häufiger zu sehen ist als bei längerer Krankheitsdauer.

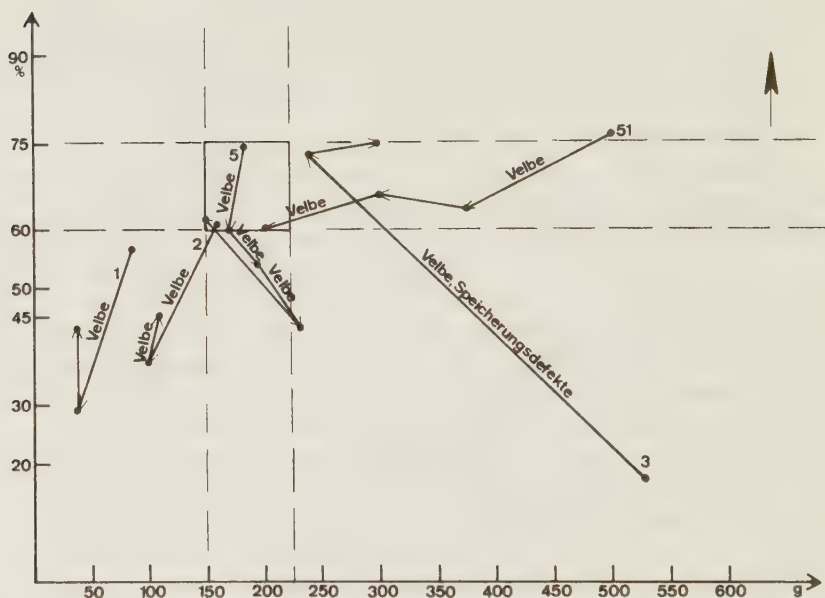


Abb. 31: Verlaufskontrolle von Gewicht und Funktion einzelner Hodgkin-Patienten während der Beobachtungszeit.

VI. Zusammenfassung

Durch die kombinierte Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz mit ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten ist es erstmalig möglich, eine objektive Aussage über die Größe und eine definierte Funktion der Milz zu machen.

In der vorliegenden Arbeit wurde diese neue Untersuchungsmethode bei 74 Patienten mit M. Hodgkin, 21 Patienten mit Retothelsarkom, einem Patienten mit Retikulose und je 4 Patienten mit Lymphosarkom und M. Brill Symmers angewandt.

1. Szintigraphisch sicher vergrößerte Milzen konnten klinisch beim M. Hodgkin nur in 22 % der Fälle nachgewiesen werden; beim Retothelsarkom in 32 % der Fälle. Von 8 mäßig vergrößerten Milzen beim Lymphosarkom wurde keine getastet. Beim M. Brill Symmers wurden 2 extrem große Milzen getastet, 2 mäßig vergrößerte entzogen sich dem klinischen Nachweis.

Beim M. Hodgkin betrug die durchschnittliche Größe der Milz zu Beginn der Erkrankung: im Stadium I 217 g; im Stadium II 198 g; im Stadium III 386 g; im Stadium IV 528 g.

Im Verlaufe der genannten Erkrankung ergaben sich für die einzelnen Stadien bei allen durchgeführten Untersuchungen folgende Werte: Stadium I: 209 g; Stadium II: 174 g; Stadium III: 323 g; Stadium IV: 521 g.

2. Beim M. Hodgkin läßt sich sehr frühzeitig eine Beeinträchtigung der prozentualen sequestratorischen Leistung erkennen. Im Verlaufe der Erkrankung ist eine weitere durchschnittliche Verschlechterung nicht festzustellen.

Die entgegengesetzte Aussage läßt sich für das Retothelsarkom machen, es trat im Verlaufe der Erkrankung eine mäßige durchschnittliche Verschlechterung ein. Für das

Lymphosarkom und M. Brill Symmers läßt sich bei der geringen Zahl der Fälle keine einheitliche Aussage machen.

Die $T_{1/2}$ des RHS als orientierende Größe des lenalen und extralenalen retikulohistiozytären Gewebes ist durchschnittlich sowohl zu Beginn als auch im Verlauf beim M. Hodgkin verlängert. Beim Retothelsarkom ist dagegen keine Abweichung von der Norm zu erkennen. Für letzteres Krankheitsbild trifft eine Korrelation zur Milzgröße zu - kleine Milzen haben eine verlängerte Halbwertszeit, große Milzen eine kurze Halbwertszeit. Bei dem M. Hodgkin bestand diese Korrelation nicht so ausgeprägt.

3. Die cytostatische Therapie wirkt sich beim M. Hodgkin im allgemeinen dahingehend aus, daß die Milz kleiner wird und das Funktionsbild sich verschlechtert. Diese Wirkung ist im Stadium II und IV geringer ausgeprägt als im Stadium III. Für das Retothelsarkom läßt sich keine deutliche Wirkung der cytostatischen Medikation auf Milzgröße und -funktion erkennen.

4. Bei kurzer Überlebenszeit der Patienten war beim Retothelsarkom das Auftreten einer Splenomegalie häufiger als bei längerer Krankheitsdauer.

5. Speicherungsdefekte traten beim M. Hodgkin in 7 von 74 Fällen auf. Viermal präfinal, einmal 2 1/2 Jahre vor dem Tode, und in 2 Fällen waren die Flächen inhomogener Speicherung im Szintigramm zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr nachweisbar.

6. Zwischen Milzgröße und Zahl der Erythrozyten, Leukozyten, Lymphozyten, Höhe der BSG, Gehalt des Fibrinogens im Plasma, Gehalt des Haptoglobins im Serum und dem Index der alkalischen Leukozytenphosphataseaktivität konnte keine eindeutige Korrelation gefunden werden. Es zeigte sich lediglich eine Änderung der Milzgröße beim Übergang vom

Stadium II auf III, im Gegensatz zu den oben genannten Werten, bei denen eine deutliche Änderung der Werte bereits beim Übergang vom Stadium I zu II vorlag. Gemeinsam war die deutliche Verschlechterung von Stadium III auf IV, besonders im Stadium B.

VII. Literaturverzeichnis

1. Begemann, H. u. H.-G. Harwerth:
Praktische Hämatologie; Differentialdiagnose,
Therapie, Methodik.
Stuttgart; Thieme Verlag 1967
2. Bernard, J.:
Maladies du sang et des organes hematopoetique.
Editions Médicales Flammarion 1948
3. Bleifeld, W.:
Thrombozytopenie bei Hypersplenismus.
Dtsch. med. Wschr. 92, 2149 (1967)
4. Bock, H.E., H.F. v. Oldershausen u. R.v. Oldershausen:
Zur Klinik der sogen. "granulomatösen Hepatopathien",
Dtsch. med. Wschr. 53, 29/30 (1955)
5. Dameshek, W.:
Hypersplenismus.
Bull. Aca. Med. (N.Y.) 31, 113 (1955)
6. Dameshek, W.:
Diskussion zu Leibetseder: Über Erfahrungen mit der
Milzexstirpation in der internen Klinik.
Bibliotheka Haematologica Fasc. 3, S. 91, S. Kargar,
Basel, New York 1955
7. Duesberg, R.:
Die sogenannte Hypersplenie.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. S. 816 (1963)
Bergmann, München
8. Duesberg, R. u. J. Fischer:
Die szintigraphische Darstellung der Milz als Aus-
druck ihrer Lage und ihres Funktionszustandes.
Med. Klin. 59, 429 (1964)
9. Ehrlich, W.E.:
Morphologie und Physiologie der Antikörperbildung.
Verh. dtsch. Ges. Path. 46, 10 (1962)
10. Fischer, J.:
Klinik und Diagnostik der Milzerkrankungen
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. S. 798 (1963)
Bergmann, München

11. Fischer, J.:
Die Anwendung von radioaktivem Chrom (^{51}Cr) zur Bestimmung der Erythrozytenlebensdauer, Erythrozytensequestration und Szintigraphie der Milz.
Habil.-Schrift, Mainz 1963
12. Fischer, J.:
Die Milzszintigraphie.
Radiologe 5, 372 (1965)
13. Fischer, J., H. Mundschenk und R. Wolf:
Milzszintigraphie mit 1-Bromoercuri (^{197}Hg)
-2-Hydroxypropan (BMHP).
Fortschr. Röntgenstr. 103, 349 (1965)
14. Fischer, J., G. Severin und R. Wolf:
Die Stellung der Szintigraphie im Rahmen der radiologischen Milzdiagnostik.
Acta radiol. (Stockh.) 3, 278 (1965)
15. Fischer, J. und R. Duesberg:
Die szintigraphische Darstellung der Milz als Ausdruck ihrer Lage und ihres Funktionszustandes.
Med. Klin. 59, 429 (1964)
16. Fischer, J. und R. Wolf:
Das Funktionsbild der sequestratorischen Leistung des reticulohistiocytären Systems.
Helv. med. Acta 31, 579 (1964)
17. Fischer, J. und R. Wolf:
Physikalische Probleme der Milzszintigraphie
Fortschr. Röntgenstr. 102, 319 (1965)
18. Fischer, J. und R. Wolf:
Die Sequestrationsleistung der Milz für wärme-alterierte Erythrozyten bei Osteomyelose.
Pro. 10th Congr. europ. Soc. Haemat., Strasbourg 1965 pp. 205-210 (Karger, Basel/New York 1967)
19. Fischer, J. und R. Wolf:
Durchblutung und Funktion der Milz.
Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung.
Bd VII, S. 208 (1967)
Verlag Urban und Schwarzenberg, München, Berlin, Wien.

20. Fischer, J. und A. Roux:

Die Problematik der Stadieneinteilung der Lymphogranulomatose und ihre Bedeutung für die zytostatische Behandlung.
Therapiewoche 17, 48 (1968)

21. Fischer, J. und R. Wolf:

Die quantitative Bestimmung einer Milzfunktion.
Radiobiol. Radiother. 8, 621 (1967)

22. Fischer, J. und R. Wolf:

Der heutige Stand der Milzszintigraphie;
Radioisotope in der Lokalisationsdiagnostik.
S. 363 (1967)
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart

23. Fischer, J. und R. Wolf:

Funktionsdiagnostik mit Radioisotopen in der Hämatologie.
Internist (Berlin) 10, 351 (1969)

24. Fossati, F. and F. Spinelli-Ressi:

Splenic scintillation scanning with sensitized or heated red cells.
Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 19, 82 (1963)

25. Fresen, O.:

Zur pathologischen Anatomie und Nosologie der Lymphogranulomatose.
Ergeb. inn. Med. Kinderheilk., Bd. 9, S. 439
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958

26. Groß, R., J. Zach und H.K. Schulten:

Die Lymphogranulomatose. Diagnostisch-prognostische Hinweise an Hand von 700 Fällen.
Dtsch. med. Wschr. 91, 521 (1966)

27. Groß, R. und D. Jahn:

Lehrbuch der inneren Medizin.
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1966

28. Grundmann, E.:

Die normale und pathologische Histologie der Milz unter Bezug auf die Milzfunktion.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. S. 779 (1963)
Bergmann, München 1963

29. Haseloff-Hoffmann:

Kleines Lehrbuch der Statistik.
Walter de Gruyter Verlag, Berlin 1965

30. Hegglin, R.:
Splenomegalie,
Differentialdiagnose innerer Krankheiten.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1969, S. 668 ff.
31. Heilmeyer, L.:
Neues über Diagnostik und Therapie der
Lymphogranulomatose.
Münch. med. Wschr. 108, 349 (1966)
32. Heilmeyer, L., G. Mössner und W. Hunstein:
Die Lymphogranulomatose. Symptomatologie und
Therapieergebnisse von 200 Fällen.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1046 (1957)
33. Heilmeyer, L. und H. Begemann:
Blut und Blutkrankheiten.
In: Handb. inn. Med., Bd. 2
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951
34. Heilmeyer, L.:
Physiologische Beziehungen zwischen Milz
und Knochenmark.
Klin. Wschr. 33, 689 (1955)
35. Hellmann, T.:
Die Altersanatomie der menschlichen Milz.
Ztschr. f. Konstitutionslehre 12, 270 (1926)
36. Holldack, K.:
Lehrbuch der Auskultation und Perkussion.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1967
37. Hoster, H.A. und M.B. Dratman:
Hodkin's disease
Cancer Res. 8, 832 (1948)
38. Jackson, H. and F. Parker:
Hodgkin's disease and allied disorders.
Oxford University Press, New York 1947
39. Kaplan, H.S. and Rubin, Ph.
Hodgkin's disease.
J. Amer. med. Ass. 190, 910 (1964)
40. Lee, B.J.:
Lymphangiography in Hodgkin's Disease,
Indications and Contraindications.
Cancer Res. 26, 1084 (1966)

41. Lennert, K.:
Pathologie der Halslymphknoten.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1964
42. Linder, A.:
Statistische Methoden
4. Aufl.
Basel-Stuttgart 1964
43. McCormick, W.F. and M. Kashgarian:
The weight of die adult human spleen.
Amer. J. clin. Path. 43, 332 (1965)
44. Rubin, Ph.:
Hodgkin's Disease.
JAMA 190, 910 (1964)
45. Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1968
46. Schwarz, G.:
The Role of Lymphangiography.
J. amer. med. Ass. 190, 912 (1964)
47. Sforza, L.C.:
Biometrie, Grundzüge der biologisch-medizinischen
Statistik.
G. Fischer-Verlag, Stuttgart 1969
48. Spinelli-Ressi, F.:
Lo scintillogramma della milza mediante globuli
rossi marcaticon ^{51}Cr .
Minerra nucl. 6, 266 (1962)
49. Spinelli-Ressi, F.:
Lo scintigramma della milza nella diagnosi di
lesioni intraspleniche.
Minerra nucl. 9, 184 (1965)
50. Terplan, K.:
Über Wesen, Pathogenese, Ätiologie der
Lymphogranulomatose.
Zb. Tbk 39, 561 (1933)

51. Terplan, K. und M. Mittelbach:
Beiträge zur Lymphogranulomatose und zu anderen
eigenartigen, ver allgemeinerten Granulomen der
Lymphknoten.
Virchows Arch.pathol. Anat. Berlin 1929
Julius Springer-Verlag
52. Ullmann, J.E.:
Clinical Features and Diagnoses of Hodgkin's Disease.
Cancer 19, 297 (1966)
53. Weinreich, J.:
Die Indikation zur Splenektomie bei hämatologischen
Erkrankungen.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med.,
Bergmann, München
54. Weißleder, H. und A. Stops:
Morbus Hodgkin: Eine Gegenüberstellung klinischer
und lymphographischer Untersuchungsbefunde.
Fortschr. Röntgenstr. 106, 169 (1967)
55. Zum Winkel, K. und A. Kluge:
Szintigraphie und Funktionsprüfung der Milz mit
alterierten Erythrozyten.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart S. 239 (1963)
56. Wildner, G.P. und H. Eckert:
Zur Morbiditätsstatistik der Lymphogranulomatose.
Eine statistische Untersuchung von 1490 Fällen aus
dem Krebskrankenregister der Deutschen Demokrati-
schen Republik.
Arch. Geschwulstforsch. 26, 216 (1965)
57. Watzka, M.:
Kurzlehrbuch der Histologie und mikroskopischen
Anatomie des Menschen.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart 1969
58. Wintrobe, M.M.:
Clinical Haematology
II. Edition, Philadelphia, Lea. Febinger 1967
59. Wolf, R. und J. Fischer:
Szintigraphische Untersuchungen mit $^{197}\text{HgCl}_2$
Dtsch. Röntgenkongreß 1964
Thieme-Verlag, Stuttgart 1965

60. Wolf, R. und J. Fischer:

Physikalische Probleme der Milzszintigraphie.
Fortschr. Röntgenstr. 102, 319 (1965)

61. Wolf, R.:

Die Szintigraphie (Grundlagen und Anwendung)
Der Radiologe 5, 345 (1965)

62. Rauber-Kopsch:

Lehrbuch und Atlas der Anatomie des Menschen
Bd. II, Thieme-Verlag, Stuttgart 1955

Herrn Professor Dr. med. J. Fischer danke ich für
die Überlassung des Dissertationsthemas und für
die wertvollen Hinweise.

Herrn Professor Dr. med. Faßl vom Institut für
Statistik und Dokumentation an der Universität
Mainz danke ich für die Beratung und Überprüfung
der statistischen Folgerungen.

Lebenslauf

Am 7. 3. 1940 wurde ich in Berlin als Tochter des Dr. phil. Ludwig von Winterfeld, dem damaligen Vorstandsmitglied der Siemens & Schuckert und Siemens & Halske Werke A.G., und seiner Frau Ehrengard, geb. Freiin von Steinaecker, geboren.

Nach meiner Reifeprüfung, die ich Ostern 1959 am Goethe Gymnasium in Freiburg im Breisgau ablegte, begann ich an der dortigen Albert Ludwig-Universität im Sommersemester 1959 das Medizinstudium und legte ebenda im Frühjahr 1960 das Vorphysikum ab. Mit dem Wintersemester 1960/61 setzte ich mein Studium an der Friedrich Alexander-Universität in Erlangen fort und bestand dort im Winter 1961 die Ärztliche Vorprüfung.

Im Anschluß daran unterbrach ich wegen meiner Verheiratung das Studium und setzte es im Wintersemester 1966/67 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz fort. Nach 6 klinischen Semestern bestand ich am 19. 12. 1969 das medizinische Staatsexamen.

Die ersten drei Monate meiner Medizinalassistentenzeit war ich an der Neuropsychiatrischen Universitätsklinik in Mainz tätig. Meine interne und chirurgische Medizinalassistentenzeit absolviere ich am St. Josef-Krankenhaus in Sobernheim.

